Aus der II. Inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof. Dr. I. Boll

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEUKOZYTEN VON PLASMOZYTOM – PATIENTEN IN VITRO UNTER STIMULATION MIT PHYTOHÄMAGGLUTININ UND POKEWEED – MITOGEN

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Hans-Thomas Luyken
aus Reinbek bei Hamburg

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548401_0042

Aus der II. Inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof. Dr. I. Boll

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEUKOZYTEN VON PLASMOZYTOM – PATIENTEN IN VITRO UNTER STIMULATION MIT PHYTOHÄMAGGLUTININ UND POKEWEED – MITOGEN

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Hans-Thomas Luyken
aus Reinbek bei Hamburg

Referent: Prof. Dr. med. Irene Boll

Korreferent: Prof. Dr. Dr. D. Herrmann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien
Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 9.6.78

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung.....Seite 1

Material und Methodik.....Seite 8

Ergebnisse.....Seite 28

Zusammenfassung der Ergebnisse....Seite 75

Diskussion.....Seite 84

Zusammenfassung.....Seite 96

Tabellenanhang.....Seite 97

Literaturverzeichnis.....Seite 136

Lebenslauf.....Seite 152

I. EINLEITUNG

Erstmals beschrieb BENCE JONES (1848) bei einem Patienten das Zusammentreffen einer Erweichung und Brüchigkeit der Knochen mit dem Erscheinen eines besonderen Proteins im Urin. Noch heute wird dieses Protein als Bence-Jones-Eiweißkörper bezeichnet. RUSTITZKY (1873) fügte auf Grund von pathologischen Untersuchungen den Begriff MULTIPLES MYELOM hinzu. KAHLER (1889) sah die Bence-Jones-Proteinurie und das Auftreten von Knochentumoren als klinische Einheit.[1)] Die Kahler-Krankheit und der im anglikanischen Schrifttum verwendete Begriff des "MULTIPLE MYELOMA" stellen Synonyma für das Plasmozytom dar.

Das Plasmozytom ist eine tumorartige Erkrankung des höheren Lebensalters, die durch eine pathologische Wucherung von Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Diese meist monoklonale Vermehrung der Plasmazellen zieht eine Vermehrung der diese Zellen sezernierenden Immunglobuline nach sich. APITZ (1940) nannte sie Paraproteine, weil sie den Globulinen im gesunden Organismus qualitativ glichen, aber quantitativ stark vermehrt waren.

Die Therapie wird auf eine Eindämmung der Proliferation der Plasmazellen, auf die Bekämpfung von Infekten, die durch die Störung der Immunglobulin-Bilanz einer allgemeinen Abwehrschwäche folgen, und auf die Verhinderung von Nierenschädigungen abgestellt, die durch die Paraproteine verursacht werden.

Das Plasmozytom ist morphologisch-funktionell eine Immunoproliferative Erkrankung (DAMASHEK 1966), die durch eine monoklonale Entgleisung von B-Zellen bei ausgeprägtem bis

---

1) Vgl. Begemann: Klinische Hämatologie (1975).

sehr starkem Differenzierungsgrad gekennzeichnet ist. (MELLSTEDT et al. 1973). Die morphologische Varationsbreite der einzelnen Plasmozytomzellen ist größer als die der Plasmazellen im normalen Knochenmark (SNAPPER u. KAHN 1971). Zur Entstehung dieses entarteten Zellklones geben SALMON und SELIGMANN (1974) eine 2-Stoß-Theorie (2-hit hypothesis) an: Der erste Stoß wird von einem Antigen geführt, das eine monoklonale B-Zell-Vermehrung verursacht, die nach Fortbestehen des Antigens zu einer großen monoklonalen Zellpopulation führt. Dieser Zustand kann als gutartige Gammopathie erkannt werden. Der zweite Stoß ist onkogenetischer oder mutagener Natur, der einen Subklon dieser Population trifft, und eine bösartige Neoplasie verursacht.

Die Herkunft der Plasmazellen ist noch nicht geklärt. Als erster beschrieb MARSCHALKO (1895) funktionelle und strukturelle Einzelheiten, die Ähnlichkeiten mit dem Lymphozyten zeigen. Die Plasmazelle ist eine enddifferenzierte Zelle, deren Funktion in der Synthese, Speicherung und Abgabe von humoralen Antikörpern besteht FAGRAEUS (1948). Die Mikroanatomie der Plasmazelle weist auf diese Funktion hin. Im Elektronenmikroskop ist ein komplexes endoplasmatisches Retikulum, die Produktionsstätte der Immunglobuline, zu erkennen. Das ausgedehtnte Golgifeld ist im Lichtmikroskop als perinukleäre Aufhellung zu sehen.
Nachdem man auch bei Lymphozyten und bei ihren Reaktionsformen verstärkt endoplasmatisches Retikulum und von diesen Zellen sezernierte Antikörper fand (DOUGLAS u. FUDENBERG 1969), wurden die Plasmazellen in enge Verwandtschaft zu den Lymphozyten gerückt. Ein Modell, in dem aus B-Lymphozyten nach Antigenkontakt entweder neue Memory-Lymphozyten oder Plasmazellen werden, die durch mitotische Teilungen zunehmend ausreifen, entwickelte COOPER et al. (1971) und SALMON u. SELIGMANN (1974), GUDAT et al. (1971). Offen blieb jedoch bisher, ob die gleiche Funktion der Antikörperbildung mit den dazugehörigen sichtbaren Zellorganellen

eine unterschiedliche Herkunft der Plasmazellen des Knochenmarks und der Lymphozyten ausschließt. Eine reine Transformation scheint nicht zu erfolgen (ZLOTNIK 1967, RONDANELLI et al. 1969).

Es stellt sich die Frage, warum die Plasmazellen des Plasmozytoms vorzugsweise im Knochenmark pathologisch wuchern, wo doch der eigentliche Ort der Plasmozytopoese, durch die Anwesenheit von unreifen Plasmazellen gekennzeichnet, das Lymphknotenmark, die rote Milzpulpa, die organisierten und diffusen lymphatischen Gewebe der Darmschleimhaut und beliebige chronische Entzüngungsbezirke ist.[1] Bietet das Knochenmark eventuell für eine Entartung eines Zellklons besondere Voraussetzungen, oder sind vielleicht periphere Lymphozyten der Plasmozytomkranken auch verändert, und gehören dem gleichen Zellklon an, der im Knochenmark anderen Ausreifungsgesetzen folgt? Plasmazellen zugeordnete Zytoplasmacharakteristika, wie das endoplasmatische Retikulum und vermehrte Golgivesikel wurden bei elektronenoptischer Untersuchung von peripheren Blutlymphozyten Plasmozytomkranker gefunden (POTTER 1973, SELIGMANN et al. 1973). Bei unbehandelten Plasmozytomkranken wurde eine hohe Anzahl von pathologischen, immunologisch dem entarteten Zellklon im Knochenmark zugehörigen B-Lymphozyten bestimmt (LINDSTRÖM et al. 1973, MELLSTEDT et al. 1973, 1974, JONES u. MCFARLANE 1975).

Die Lymphozyten sind im Körper weit verbreitet. Sie haben einen großen Anteil an den Zellen des Blutes und der Peritonealflüssigkeit und bilden den größten Teil der Zellen in den Lymphgefäßen, Lymphknoten, gastrointestinalen lymphatischen Geweben, dem Thymus und der Milz. Im Knochenmark sind sie in großer Zahl anzutreffen (GREAVES 1975).
Erkenntnisse aus Tierversuchen lassen den Thymus - und bei Vögeln auch die Bursa - als primäre lymphatische Organe erscheinen, die sich "antigen-unabhängig" in utero bzw. in

---

1) TREPEL, F. in Handbuch d. inn. Medizin (1976).

ovo entwickeln. Die in dieser Entwicklungsphase noch rudimentär angelegten übrigen lymphatischen Gewebe entstehen sekundär nach der Geburt unter Antigenkontakt (TREPEL 1976.
In Bezug auf die Funktion der Lymphozyten brachten die letzten 20 Jahre entscheidende neue Erkenntnisse. GOWANS (1957) entdeckte die Rezirkulationsfähigkeit der Lymphozyten, die man bis dahin ausschließlich als sich peripher verbrauchende Zellen angesehen hatte.
YOFFEY (1965) sah den Lymphozyten als Stammzelle. Die Umwandlungsfähigkeit in Makrophagen und in Plasmazellen wird diskutiert (Übersicht: GREAVES 1975).

Den entscheidenden Impuls zur Erforschung der Evolutionsfähigkeit der kleinen Lymphozyten gab NOWELL (1960) mit der Erkenntnis, daß Phytohämagglutinin (STILLMARK 1887/88) Leukozyten in vitro zum Wachstum anregt. Phytohämagglutinin (PHA) ist ein Gemisch aus Glykoproteinen, das aus Extrakten der Bohnen von phaseolus vulgaris stammt. In Leukozytenkulturen mit PHA kommt es zur Transformation von Lymphozyten, die lange Zeit als enddifferenzierte Zellen ohne Wiedereintrittsmöglichkeit in den Proliferationszyklus angesehen wurden. Unter einer Transformation verstehen wir die Umwandlung eines morphologisch definierten Zelltyps in einen anderen ohne zwischengeschaltete Zellteilung. Die morphologischen Veränderungen der Lymphozyten unter Stimulation durch Mitogene wurden von YOFFEY (1965), ASTALDI (1971), DOUGLAS (1971), ELVES (1972), HEINE (1973) u.a. beschrieben: Nach 24 Stunden werden mittelgroße lymphoide Zellen gesehen, deren Kerne aufgelockert erscheinen und deren Zytoplasma sich vermehrt hat. Ab 48 Stunden treten große blastenartige lymphatische Zellen auf, mit lockeren, nukleolenhaltigen Kernen und mäßig bis stark vergrößertem Zytoplasma. Sie beherrschen nach reichlichen Mitoseaktivitäten an den folgenden Kulturtagen das Bild.

Wird das Mitogen aus der Kultur gewaschen, werden die großen lymphatischen Zellen, die Immunoblasten (DAMASHEK 1966), wieder kleiner, bzw. bilden durch mehrere Teilungen einen Klon kleiner Tochterzellen und nach 8 Tagen dominieren wieder die kleinen Lymphozyten (POLGAR et al. 1968).
Die unspezifische Aktivierung durch Mitogene in vitro kann auf die spezifische Aktivierung und in vivo übertragen werden (GREAVES u. JANOSSY 1972): Während von der spezifischen Stimulation (z. B. Streptolysin O) nur Zellen eines Lymphozyten-Klons betroffen werden, handelt es sich bei der unspezifischen Stimulation um eine polyklonale Aktivierung.
Damit könnte die Transformationsfähigkeit der Lymphozyten in vitro als Test und Modell für die Stimulierbarkeit und Differenzierungsfähigkeit der Lymphozyten in vivo gelten.
Bei der chronischen lymphatischen Leukämie ist die Stimulierbarkeit der Lymphozyten herabgesetzt (u.a. SMITH 1972, SCHULZE - BUSCHHOFF 1974). Unspezifische Stimulation bedeutet jedoch nicht, daß alle Blut-Lymphozyten aktiviert werden. Nach Versuchen mit einem weiteren Pflanzen-Mitogen, dem Pokeweed-Mitogen (FARNES 1964), stellte man Unterschiede in der Lymphozytenstimulation zu Phytohämagglutinin fest (CHESSIN 1966, ERIDIANI 1969). Dies wurde mit einer Wirkung der Mitogene auf unterschiedliche Lymphozytenpopulationen begründet. Phytohämagglutinin wird als T-Zell-Stimulator (MENDES et al. 1974, ANDERSSON 1972), Pokeweed-Mitogen als hauptsächlicher B-Zell- und teilweiser T-Zell-Stimulator angesehen (DOUGLAS 1971, MENDES et al. 1974). Das Konzept zur Einteilung der Lymphozyten in T-Zellen (Thymus-abhängig) und B-Zellen ("bursa-equivalent-derived" = Thymus-unabhängig) gaben ROITT et al. (1969) an. Die T-Lymphozyten vermitteln die zellgebundene Immunität, die von den Zellen direkt ausgeübt wird, die B-Lymphozyten sind für die humorale Immunität, die durch ins Serum abgegebene Antikörper entsteht, verantwortlich.

Die Interaktion dieser Lymphozytenpopulationen erfolgt mittels Mediatoren, deren Sekretion den T-Zellen zugeschrieben wird (PICK u. TURCK 1972, GRANGER 1972, GREAVES 1975). Dadurch werden in einer gemischten Leukozytenkultur außer T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten stimuliert.

Auch zwischen den Monozyten und den Lymphozyten besteht eine Interaktion. Monozyten verstärken die Immunantwort von T-Lymphozyten (SCHMIDTKE 1975 u. 1976).
Das Monozyten-Makrophagen-System spielt eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der Homäostase und Integrität des Organismus durch Phagozytose, Katabolismus, Speicherung und Synthese. METCHNIKOFF (1888) erkannte als erster die Bedeutung des Makrophagen Systems durch mikroskopische Betrachtung von Seesternlarven. Bei primitiven Wirbellosen sind die Makrophagen als Phagozyten zur Nahrungsverdauung eingesetzt, bei höheren Lebewesen zur Säuberung von absterbenden Zellen und körperfremden Materialien. Die Bildungsstätte der Promonozyten ist das Knochenmark. Dann werden die Monozyten in die Blutbahn entlassen, von wo sie nach kurzer Zirkulationszeit ins Gewebe emigrieren und sich zu Makrophagen weiterdifferenzieren. Monozyten haben keinen intramedullären Reservespeicher von reifen Zellen (VOLKMANN 1970). Makrophagen benötigen keinen Speicher, weil sie relativ unabhängig durch ihre Fähigkeit zur Zellteilung (VAN FURTH 1970) und zur Selektion von Zellen mit hoher Lebensdauer sind (SPECTOR 1969). Die Entwicklung von Makrophagen aus Blutmonozyten gilt als sicher (EBERT u. FLOREY 1939).
Der Makrophagenabbau kann durch "Makrophagenkannibalismus" oder Desquamation aus dem Gewebe erfolgen.

Außer der Partikel-Ingestion werden den Makrophagen die Lipidspeicherung, -umbau, -synthese und -sezernierung zugeschrieben (ELSBACH 1972), sowie die Synthese, Speicherung

und Sezernierung von Proteinen. Dazu gehört das Interferon, das vor Virusinfektionen schützen soll, endogene Pyrogene, Hydrolasen und Mediatoren, die eventuell durch Zytoplasmabrücken zwischen Lymphozyten und Makrophagen ausgetauscht werden (SCHOENBERG 1964). BOLL (pers. Mitteil. I) konnte bei Lebendbeobachtungen Lymphozyten kinematographisch festhalten, die Makrophagen umkreisten, dabei scheinbar kurz "kleben" blieben und sich dann wieder entfernten.

Diesen vielfältigen Wechselbeziehungen der Leukozyten untereinander wollten wir durch die Kultivierung von Vollblut Rechnung tragen, um ein möglichst wirklichkeitsnahes Modell der Immunantwort unserer Patienten und Probanden zu erhalten. In dieser Arbeit sollte die Antigen-Antwort der peripheren Lymphyzyten, Granulozyten und Monozyten von Plasmozytompatienten in vitro durch unspezifische Stimulation mit Phytohämagglutinin und mit Pokeweed-Mitogen untersucht werden. Eine veränderte Stimulation von Lymphozyten Plasmozytomkranker ist bereits bekannt (CAMPBELL et al. 1973, JONES u. MCFARLANE 1975, DOUGLAS et al. 1969). Unsere Versuche unterscheiden sich von diesen Untersuchungen in Methodik und Zielsetzung. In der Hoffnung, eine Plasmazellen-Transformation morphologisch darstellen zu können, wurden Kulturen unter Zusatz von PHA und PWM lange fortgeführt.
Die Schwierigkeiten der morphologischen Auswertung sollten mit Hilfe von Indices überbrückt werden und die gleichzeitigen Zellzählungen sollten quantitative Aussagen ermöglichen. Die Methodik der absoluten Zellzählung erforderte besondere Sorgfalt bei der Auszählung, um eventuell vorhandenen Zelldetritus von intakten Zellen zu unterscheiden. Trotzdem wollten wir, in Anlehnung an HEINE (u.a. 1973), auf die Aussage dieser absoluten Zellzahlen nicht verzichten.

II. MATERIAL UND METHODIK

Aus der Vena cubiti wurde unter sterilen Kautelen mit einer 20-ml-Spritze, die zuvor mit Heparin (Liquemin-Originallösung) angefeuchtet wurde, Blut entnommen. Nach mehrstündiger Inkubation bei 37 °C in einem sterilen 50-ml-Kolben wurde das überstehende Plasma abpipettiert und mit RPMI-Medium 1640 [1] (Roswell Park Memorial Institut Buffalo, New York) auf 10 ml aufgefüllt. Damit wurde die Zellkonzentration auf etwa 2000/µl eingestellt. Dem Ansatz wurden außerdem 3 Tropfen einer 0,9 %igen Kochsalzlösung, die 2 mg/ml Binotal und 400 µl/ml Streptothenat enthielt, und 4 µg/ml Phytohämagglutinin P der Fa. Difco bzw. Pokeweed-Mitogen der Fa. Gibco zugesetzt. Um eine große Gasphase über der Kultur zu erhalten, wurde die Leukozytenkultur anschließend in 25 ml-Erlenmeyerkölbchen gegeben, mit Gummistopfen verschlossen und bei 37 °C inkubiert.

Es wurden 27 Kulturen angelegt: 18 Kulturen von Plasmozytompatienten und als Kontrollgruppe 6 Kulturen von Nicht-Plasmozytompatienten. Jeweils die Hälfte der Versuche wurde mit Phytohämagglutinin (PHA)-oder Pokeweed-Mitogen (PWM)-Zusatz durchgeführt. Von einer weiteren Kontrollgruppe, bestehend aus 3 gesunden Probanden, wurden Kulturen mit PHA-Zusatz angelegt.

Aus diesem Original-Kulturansatz, der ein Leukozytenkonzen-

---

1) Zusammensetzung des Mediums in Tab. 41 .

trat darstellt und sich nicht mit dem Diff.-Blutbild deckt, sowie am 3., 5., 7. und 9. Kulturtag wurden jeweils 2 Proben entnommen und mit der Zytozentrifuge bei 500 Umdrehungen/Minute (etwa 25 g) ausgestrichen.

Die Färbung erfolgte nach Pappenheim:

1. Der luftgetrocknete Ausstrich wird mit Lösung nach MAY-GRÜNWALD übergossen,
2. nach 3 Minuten mit Aqua dest. abgespült,
3. auf 1/5 verdünnte GIEMSA-Lösung aufgegossen, und
4. nach 5 Minuten mit Aqua dest. abgespült und getrocknet.

Zur Zell-Differenzierung und -Zählung wurde ein Lichtmikroskop mit Ölimmersionsobjektiv 100x und Okularen 10x verwendet. Die Durchmusterung der Präparate erfolgte mäanderförmig. Es sollten möglichst 1000 Zellen je Kulturtag differenziert werden.

Für die absoluten Zellzählungen (V 1,2,5-8,13-18) wurden nach dem Ansetzen der Kulturen an den entsprechenden Kulturtagen Proben entnommen. Dazu wurde eine Leukozyten-Pipette bis zur Marke 1 aufgezogen, mit TÜRK'scher Lösung bis zur Marke 11 aufgefüllt und gut mit Vibrator geschüttelt. Dann wurden 3-5 Tropfen auf Zellstoff abgetupft und anschließend die Zählkammer gefüllt. Es wurden 4 Außenquadrate gezählt, die 16 Kleinstquadraten entsprechen. Die gezählten Zellen mit 100 multipliziert und das Ergebnis durch 4 geteilt ergab die Zellzahl pro µl. Aus den in den Ausstrichen gefundenen Zellzahlen in % ließ sich damit auf die absoluten

Zellzahlen umrechnen.

Bei 6 Versuchen (Versuch 13, 14, 15, 16, 17, 18) wurden die Kammerzählungen 4mal getrennt durchgeführt und der daraus resultierende Mittelwert verwendet.

Die morphologischen Unterscheidungsmerkmale der gefundenen Zellarten definierten wir wie folgt:

1. Der Lymphozyt (LY) ist eine etwa runde Zelle von bis zu 8,5 µm Durchmesser. Sie besteht hauptsächlich aus ihrem dunkel-rot-violett-pyknotischen Kern, dessen Chromatin dicht und grobschollig aussieht. Das Zytoplasma erscheint meist nur als dünner kräftig-hellblauer Rand. Er zeigt keine Mitosen.

2. Der stimulierte Lymphozyt (ST.LY), auch als "medium-sized lymphocyte" bezeichnet (Übersicht: COTTIER et al. 1972), ist eine Zwischenform zwischen dem kleinen Lymphozyten und dem Immunoblasten (s.u.). Der runde oder ovale Kern hat einen Durchmesser von 8,5-10 µm. Seine Lage ist zentral oder mäßig exzentrisch, seine Farbe rötlich-violett aber nicht pyknotisch. Das Chromatin erscheint aufgelockert. Das Zytoplasma des stimulierten Lymphozyten ist hellblau bis blau und vermehrt. Er zeigt selten Mitosen.

3. Der Immunoblast (IBL) (DAMASHEK 1963), auch als große lymphoide Zelle bezeichnet, ist eine große runde Zelle. Der oft leicht exzentrisch liegende Kern hat einen Durchmesser von mehr als 10 µm und besitzt als Beson-

derheit mindestens ein großes Kernkörperchen. Das Chromatin ist feinnetzig und locker. Meist können wir im Zytoplasma eine perinucleäre Aufhellung sehen. Das Zytoplasma ist hellblau bis stark basophil und enthält manchmal rötliche Granula. Eine Vakuolisierung des Zytoplasmas wird teilweise beobachtet. Der Immunoblast zeigt häufig Mitosen.

4. Die unreife Plasmazelle (PZ), auch Plasmoblast genannt, ist eine runde oder ovale Zelle, deren 8,5-10 µm großer Kern manchmal exzentrisch liegt und gelegentlich dunkelblaue Nukleolen hat. Das Chromatin ist meist dunkel. Eine perinucleäre Aufhellung wird im Zytoplasma gesehen, das eine mäßige bis starke Basophilie zeigt. Die unreife Plasmazelle zeichnet sich durch häufige Mitosen aus.

5. Die reife Plasmazelle (PZ) ist eine ovale, selten runde Zelle, deren weniger als 8,5 µm großer, runder Kern meist stark exzentrisch liegt. Die Farbe des Kerns ist dunkel-violett-pyknotisch und zeigt Radspeichenstruktur. Das Chromatin ist dicht und schollig ohne Nukleolen. Das eine perinukleäre Aufhellung enthaltene Zytoplasma umgibt den Kern mäßig breit bis sehr breit und ist mittel- bis stark-basophil. Die Plasmazelle zeigt keine Mitoseaktivitäten. Das Vorkommen von Plasmazellen im Blut ist selten, man findet sie meist perikapillär im Knochenmark.

6. Die Granulozyten sind Zellen von 10-14 µm Durchmesser. Der stabkernige Neutrophile hat einen langgezogenen,

hufeisenförmig gebogenen Kern von gleichmäßiger Dicke und mit dichtem Chromatin. Das Zytoplasma erscheint leicht oxyphil mit neutrophilen Granula.
Der Segmentkernige Granulozyt hat einen Kern, dessen 2-5 Segmente durch dünne Chromatinfäden verbunden sind und dicht in Haufen angeordnetes Chromatin enthalten. Das Zytoplasma erscheint rosa und enthält viele helle Granula, die über die ganze Zelle verteilt sind.

Der Eosinophile Granulozyt hat einen heller rötlich-violetten Kern, dessen 2-3 Segmente Chromatin mit zarter und lockerer Struktur enthalten. Das Zytoplasma enthält viele große gelblich-orange-rötliche, eosinophile Granula.

7. Der Monozyt (MONO) ist eine Zelle von 15-22 µm, deren Form rund oder oval gebuchtet sein kann. Der hell-rot-violette Kern hat eine gebuchtete, gelappte oder stabförmige Form. Das Chromatin ist haarfein angeordnet. Das Zytoplasma zeigt sich wasserblau manchmal mit violett-roten Granula.

8. Der Makrophage (MAKRO) ist eine nach außen deutlich abgegrenzte Zelle von 20-50 µm, deren unscharf begrenzter Kern bandförmig aufgeknäultes Chromatin beinhaltet. Das Zytoplasma ist blaß-blau und voll von Vakuolen.

Nach BOLL (1958) unterschieden wir folgende Mitosephasen:

1. Die Prophase(P): Die Kernmembran ist aufgelöst und die Kernsubstanz aufgelockert. Es besteht noch ein festes

Spirem, Nukleolen sind nicht vorhanden.

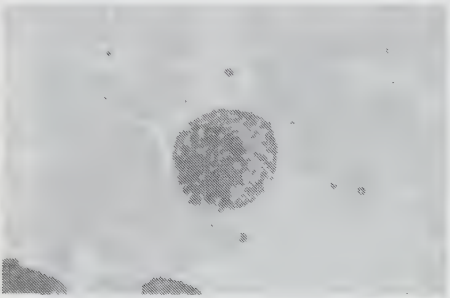


Abb. 1: Plasmazelle in Prophase (Knochenmark-Präp. KM 3129, Pat. L.B. Färb. n. Pappenheim)

2. Die frühe Metaphase (fM): Die nun gut sichtbaren Chromosomen sind über die früheren Kerngrenzen hinaus verteilt. Das feste Spirem ist zum lockeren Spirem geworden.

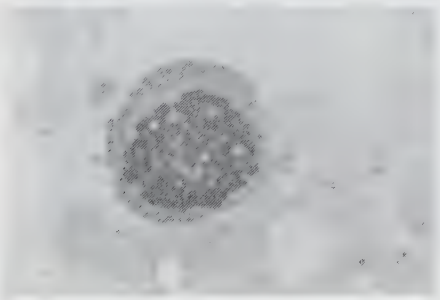


Abb. 2: Plasmazelle in früher Metaphase (wie Abb. 1)

3. Die späte Metaphase (sM): Die Chromosomen sind zur

Äquatorialplatte bzw. zum Monaster angeordnet.

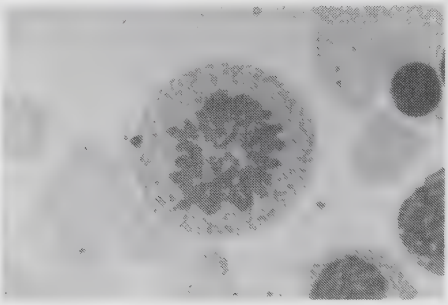


Abb. 3: Plasmazelle in später Metaphase
(Knochenmark wie Abb. 1)

4. Die Anaphase (A): Die zu den Spindelpolen auseinanderweichenden Chromosomen bilden in der meist ovalen Zelle einen Diaster.

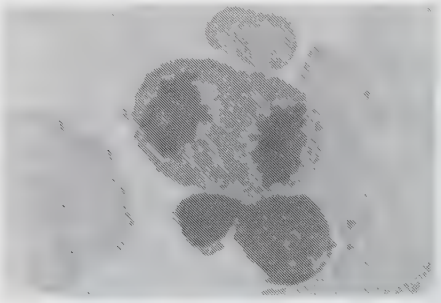


Abb. 4: Plasmazelle in Anaphase
(Knochenmark wie Abb. 1)

5. Die Telophase (T): Die beiden nun getrennten Chromosomenknäule bilden ein lockeres Dispirem. Das Protoplasma zeigt eine deutliche Einschnürung.

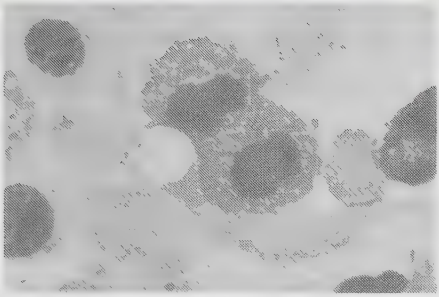


Abb. 5: Plasmazelle in Telophase
(Knochenmark wie Abb. 1)

6. Die Rekonstruktionsphase (R): Das Dispirem hat sich gefestigt. Die fast getrennten Zellen stehen höchstens noch über ein schmales Plasmafädchen in Verbindung. Die gleichgroßen Tochterzellen haben noch keine Kernmembran und keine Nukleolen ausgebildet.

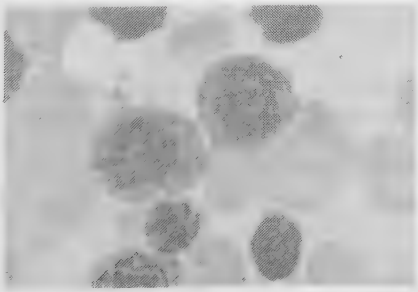


Abb. 6: Plasmazellen in Rekonstruktionsphase
(Knochenmark wie Abb. 1)

Die gefundenen Mitosen wurden in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Ergebnisse unserer Zellzählungen in % und in absoluten Zellzahlen wurden für jeden Kulturtag und Patienten getrennt in Schaubildern (Abb. 7 - 54) und Tabellen (Tab. 4 - 28 im Anhang) dargestellt und in 3 Gruppen geordnet:

A) Plasmozytom
   1. Kulturzusatz PHA
   2. Kulturzusatz PWM

B) Nicht-Plasmozytom (anderweitig Erkrankte)
   1. Kulturzusatz PHA
   2. Kulturzusatz PWM

C) Gesund (an keiner erkannten Erkrankung leidende Probanden)
   Kulturzusatz PHA

Die Ordnung innerhalb der Gruppen erfolgte nach Patientennamen.

Von diesen gefundenen Werten wurden Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihrer Standardabweichung (S) und Varianz (V) der Zellzahlen in % und absolut je Zellart und Kulturtag gruppiert in:
A) Plasmozytom (Abb. 55 - 58; Tab. 28 - 31),
B) Nicht-Plasmozytom (Abb. 59 - 62; Tab. 32 - 36),
C) Gesund (Abb. 63 und 64; Tab. 37 - 40)
berechnet, um durchschnittliche Abweichungen der Zellzahlen unter den 3 Gruppen zu erkennen.

Mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen wurde die Hypothese H_0: "Es besteht im Mittel kein Unterschied zwischen den Gruppen G_1 und G_2" mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (1. Art) α_1 getestet.

Dieser etwas aufwendigere Test mit 122 Rechenschritten kam zur Anwendung, da die anderen Tests (wie z. B. der T-Test) auf bestimmten Verteilungen (bei dem T-Test die Normalverteilung als Gaußsche Glockenkurve) basieren, und wir die Art der Streuung unserer Werte noch nicht kennen (Tab. Nr. 1).

Zur morphologischen Auswertung wurden folgende Indices errechnet:

1. Der Immunoblasten-Index:

$$IBL\text{-}I_{3...9} = \frac{IBL_{3...9} \text{ (Immunoblasten des 3...9. Kulturtages)}}{LY_0 \text{ (Lymphozyten des Originalausstrichs)}}$$

Dieser Index gibt das Verhältnis der Immunoblastenzahlen zu den Ausgangs-Lymphozytenzahlen an.

2. Der Rest-Lymphozyten-Index (RLI):

$$RLI_{3...9} = \frac{LY_{3...9} \text{ (Lymphozyten des 3...9. Kulturtages)}}{LY_0 \text{ (Lymphozyten des Originalausstrichs)}}$$

Dieser Index gibt das Verhältnis der Lymphozyten, die in der Kultur unstimuliert erscheinen, zu den Ausgangs-Lymphozytenzahlen an.

3. Der Transformations-Index (TrI):

$$TrI_{3...9} = \frac{IBL_{3...9}}{ST.LY_{3...9}} \quad \text{(des 3...9. Kulturtages)}$$

4. Der Lymphatische Gesamt-Index (LGI):

$$LGI_{3...9} = \frac{LY + ST.LY + IBL \text{ (des 3...9. Kulturtages)}}{LY_o \text{ (des Originalausstrichs)}}$$

5. Der Makrophagen-Index:

$$\text{Makro-I} = \frac{\bar{x} \text{ Makro}_{3...9. \text{ Tag}}}{\bar{x} \text{ Mono (Original)}}$$

$\bar{x}$ = Mittelwert aus Versuchen mit einer Patientengruppe, da teilweise keine Monozyten im Original Leukozytenkonzentrat gefunden wurden.

Der Immunoblasten-Index, der Rest-Lymphozyten-Index und der Lymphatische-Gesamt-Index wurden mit Zellzahlen in % und absolut berechnet. Der Transformations-Index brauchte nur mit den Zellzahlen in % (oder absolut) errechnet werden, da er sich auf Werte desselben Kulturtages bezieht.
Die errechneten Indices wurden in Tabelle 2 (a und b) zusammengestellt und die arithmetischen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SEM) in Abb. 65 - 69 graphisch dargestellt. Auf eine Trennung von PHA- und PWM-Kulturen wurde bei der graphischen Darstellung verzichtet, da sich im Mittel keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulantien feststellen ließen (siehe Wilcoxon Test für Paardifferenzen Tab. 1).

Patientengut

A. Plasmozytom

1. Patient: Charlotte B. (C.B.), geb. 6.12.96
gest.17.11.74

Diagnose: χ-Plasmozytom Beginn der Behandlung: 22.7.74

Versuch 1 und 2 (Abb. 7-10; Tab. 4 und 5)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme: Ultracorten® / 75 mg/die

Differentialblutbild am 15.11.74:

Hb: 10,4 g%

Erythrozyten: 3.05 Mill/µl

Hb_E: 33,9 pg

Leukozyten: 5600/µl

Thrombozyten: 104.000/µl

Segmentkernige: 56 %

Stabkernige: 34 %

Myelozyten: 1 %

Metamyelozyten: 1 %

Monozyten: 4 %

Lymphozyten: 4 %

2. Patient: Lieselotte B. (L.B.), geb. 25. 5.07

Diagnose: χ-Plasmozytom Beginn der Behandlung: 31.10.70

Versuch 3 und 4: (Abb. 11 und 12; Tab. 6)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme: Alkeran®
3 x 2,5 mg/Wo

Differentialblutbild am 3.12.73:

Hb: 12,8 g%

Erythrozyten: 3,98 Mill/µl

Hb_E: 32,0 pg

Leukozyten: 4500/µl

Thrombozyten: 202.000/µl

Segmentkernige: 45 %

Eosinophile: 3 %

Stabkernige: 2 %

Monozyten: 7 %

Lymphozyten: 43 %

Versuch 5 und 6 : (Abb. 13-16; Tab. 7 und 8)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

Alkeran ® 4 x 2,5 mg/Wo

Differentialblutbild am 28.10.74:

Hb: 11,6 g%

Erythrozyten: 3,72 Mill/µl

Hb_E: 31,1 pg

Leukozyten: 4.900/µl

Thrombozyten: 188.000/µl

Segmentkernige: 63 %

Eosinophile: 3 %

Stabkernige: 1 %

Monozyten: 5 %

Lymphozyten: 28 %

3. Patient: Friedrich L. (F.L.), geb. 2.10.12

Diagnose: γ-Plasmozytom, schwere renale Insuffizienz

Versuch 7 und 8 : (Abb. 17-20; Tab. 9 und 10)

Beginn der Behandlung: 25.9.74

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

Binotal ® 3 x 1 g/die

Differentialblutbild am 9.10.74:

Hb: 6,4 g%

Erythrozyten: 2.07 Mill/µl

Hb_E: 30,4 pg

Leukozyten: 6.500/µl

Thrombozyten: 290.000/µl

Segmentkernige: 82 %

Promyelozyten: 1 %

Stabkernige: 3 %

Monozyten: 5 %

Lymphozyten: 9 %

4. Patient: Agnes N. (A.N.), geb. 11. 2.00
gest. 26.11.74

Diagnose: γ-Plasmozytom Beginn der Behandlung: 2.6.70

Versuch 9 und 10 (Abb. 21 und 22; Tab. 11)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

Endoxan ® 1 x 50 mg/2 die

Differentialblutbild am 26.2.74:

Hb: 12,4 g%

Erytrozyten : 4,10 Mill/µl

Hb_E: 30,1 pg

Leukozyten: 4.100/µl

Thrombozyten: 166.000/µl

Segmentkernige: 61 %

Eosinophile: 4 %

Basophile: 1 %

Stabkernige: 2 %

Monozyten: 7 %

Lymphozyten: 25 %

5. Patient: Erika N. (E.N.), geb. 23. 8.04

Diagnose: β-Plasmozytom Beginn der Behandlung: 10.9.72

Versuch 11 und 12: (Abb. 23 und 24, Tab. 12)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

Alkeran® 1 x 5 mg/10 d

Differentialblutbild am 26.8.74:

Hb: 11,8 g%

Erythrozyten: 3.84 Mill/µl

Hb_E: 30,6 pg

Leukozyten: 3.100/µl

Thrombozyten: 116.000/µl

Eosinophile: 2 %

Segmentkernige: 57 %

Stabkernige: 3 %

Monozyten: 11 %

Lymphozyten: 27 %

Versuch 13 und 14 : (Abb. 25-28; Tab. 13 und 14)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme: Alkeran®-Pause

Differentialblutbild am 18.8.75:

Hb: 8,9 g%

Erythrozyten: 3.16 Mill/µl

Hb_E: 33,3 pg

Leukozyten: 2500/µl

Thrombozyten: 32.000/µl

Eosinophile: 2 %

Segmentkernige: 59 %

Monozyten: 13 %

Lymphozyten: 26 %

6. Patient: Elsbeth S. (E.S.), geb. 14. 9.08

Diagnose: ♂ -Plasmozytom Beginn der Behandlung: 25.3.75

Versuch 15 und 16 : (Abb. 29-32; Tab. 15 und 16)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutnenthmae: Stilbamidin®

Differentialblutbild am 24.7.75:

Hb: 12,6 g%

Erythrozyten: 4.29 Mill/µl

Hb_E: 30.2 pg

Leukozyten: 3.000/µl

Thrombozyten: 237.000/µl

Segmentkernige: 56 %

Eosinophile: 2 %

Stabkernige: 3 %

Monozyten: 17 %

Lymphozyten: 22 %

7. Patient: Hedwig T. (H.T.), geb. 13.4.93

Diagnose: χ-Plasmozytom Beginn der Behandlung: 21.11.74

Versuch 17 und 18: (Abb. 33-36; Tab. 17 und 18)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

seit 3 Wo Alkeran®-Pause

Differentialblutbild am 21.7.75:

Hb: 8,5 g%

Erythrozyten: 2.80 Mill/µl

Hb_E: 31,2 pg

Leukozyten: 0.800/µl

Thrombozyten: 25.000/µl

Segmentkernige: 40 %

Eosinophile: 2 %

Stabkernige: 9 %

Monozyten: 2 %

Lymphozyten: 47 %

B. Nicht-Plasmozytom

8. Patient: Jürgen M. (J.M.), geb. 20. 6.40
gest. 2. 6.75

Diagnose: Mediastinaltumor Beginn der Behandlung: 1.10.74

Versuch 19 und 20 (Abb. 37-40; Tab. 19 und 20)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme: keine

Differentialblutbild am 2.10.74:

Hb: 14,1 g%

Erythrozyten: 4.70 Mill/µl

Hb_E: 30,0 pg

Leukozyten: 9.100/µl

Thrombozyten: 240.000/µl

Segmentkernige: 66 %

Eosinophile: 1 %

Stabkernige: 4 %

Monozyten: 8 %

AMZ: 1 %

Lymphozyten: 20 %

9. Patient: Ingeborg W. (I.W.), geb. 24. 1.46

Diagnose: Rheumatische Erkrankung Beginn der Beh.: 6.1.75

Versuch 21 und 22: (Abb. 41-44; Tab. 21 und 22)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

keine Kortikoide, keine Antibiotika

Differentialblutbild am 14.1.75:

Hb: 12,5 g%

Erythrozyten: 3.79 Mill/µl

Hb_E: 33,1 pg

Leukozyten: 9,300/µl

Thrombozyten: 150.000/µl

Segmentkernige: 46 %

Eosinophile: 4 %

Stabkernige: 2 %

Monozyten: 7 %

Lymphozyten: 39 %

AMZ: 2 %

10.Patient: Joachim W. (J.W.), geb. 3. 6.09

Diagnose: Retikulose der Haut Beginn der Behandl.: 23.9.74

Versuch 23 und 24: (Abb. 45-48; Tab. 23 und 24)

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:

u.a. Urbason® 20 mg/die

Differentialblutbild am 25.11.74:

Hb: 11,6 g%

Erythrozyten: 3.48 Mill/µl

Hb_E: 33.0 pg

Leukozyten: 5100/µl

Thrombozyten: 87.000/µl

Segmentkernige: 74 %

Eosinophile: 1 %

Basophile: 1 %

Stabkernige: 1 %

Promyelozyten: 1 %

Monozyten: 10 %

Lymphozyten: 12 %

C. Gesund

11.Proband: Cornelia D. (C.D.), geb. 3.7.50

Diagnose: Gesund

Beruf: MTA

Versuch 25 (Abb. 49 und 50; Tab. 25)

12.Proband: Dr. Klaus K. (K.K.), geb. 20.6.43

Diagnose: Gesund

Beruf: Oberarzt

Versuch 26 (Abb. 51 und 52; Tab. 26)

13.Proband: Regina U. (R.U.), geb. 16.7.47

Diagnose: Gesund

Beruf: Sekretärin

Versuch 27: (Abb. 53 und 54; Tab. 27)

III. ERGEBNISSE

A. Plasmozytompatienten

Erklärung zu den Abbildungen:

Abb. 7, 11, 13, 17, 19, 21, 25, 29, 33:	Diese 9 Abbildungen stellen die im Verlauf der 9 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellzahlen in % dar.
Abb. 8, 12, 14, 18, 20, 22, 26, 30, 34:	Diese 9 Abbildungen stellen die im Verlauf der 9 PWM-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellzahlen in % dar.
Abb. 9, 15, 23, 27, 31, 35:	Diese 6 Abbildungen stellen die im Verlauf von 6 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellen in absoluten Zellzahlen dar.
Abb. 10, 16, 24, 28, 32, 36:	Diese 6 Abbildungen stellen die im Verlauf von 6 PWM-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierte Zellen in absoluten Zellzahlen dar.

Systematik der Abbildungen Nr. 7 bis Nr. 64:

Auf der Abszisse sind die Kulturtage (d) aufgetragen, an denen die Proben entnommen wurden.

Auf der Ordinate sind die differenzierten Zellarten ihrem Anteil entsprechend additiv aufgetragen:

a) In den 15 Abbildungen, die Zellzahlen in % ausdrücken, addieren sich die Werte der Zellarten auf 100 %.

b) In den Abbildungen, die absolute Zellzahlen (Zellen pro µl Kulturmedium) darstellen, addieren sich die Werte der Zellarten auf die in der Zählkammer gefundene Gesamtzellzahl des betreffenden Kulturtages.

Verwendete Abkürzungen:

LY	= Lymphozyten
ST.LY	= Stimulierte Lymphozyten
IBL	= Immunoblasten
SEGM	= Granulozyten
MONO	= Monozyten
MAKRO	= Makrophagen
d	= Kulturtag
PHA	= Phytohämagglutinin
PWM	= Pokeweed-Mitogen

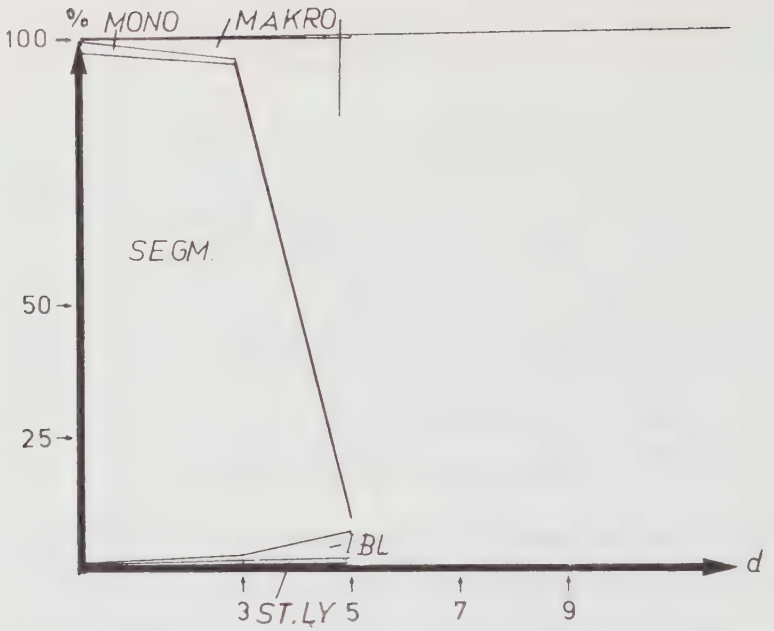


Abb. 7 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 1 (PHA) - Patient: C.B. - Plasmozytom

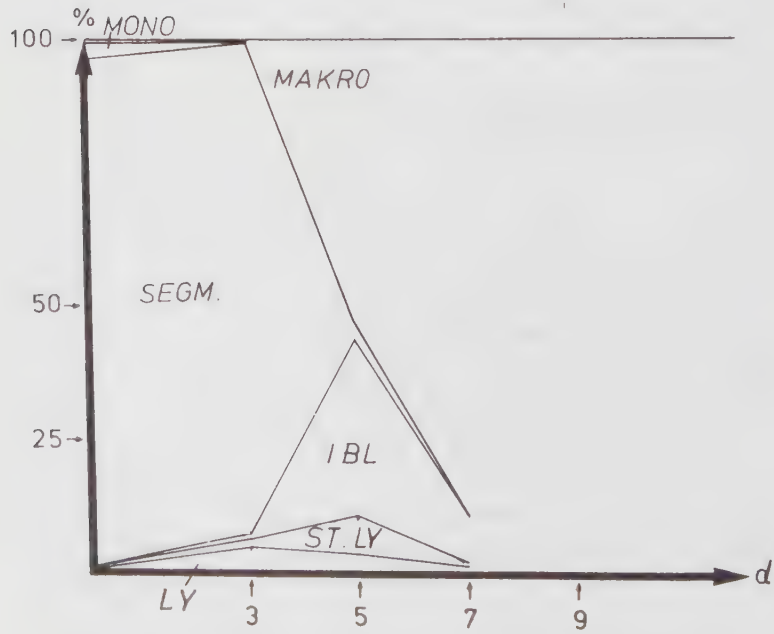


Abb. 8 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 2 (PWM) - Patient: C.B. - Plasmozytom

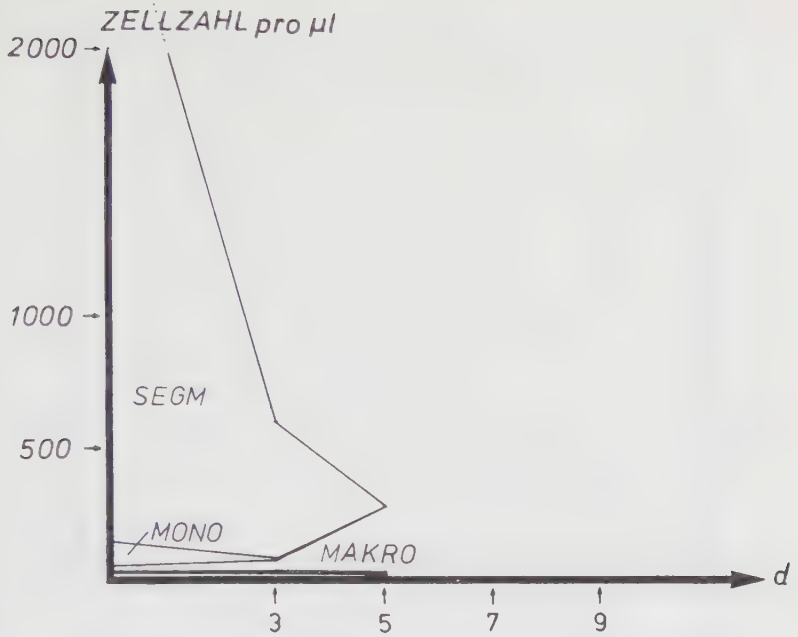


Abb. 9 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 1 (PHA) - Patient: C.B. - Plasmozytom

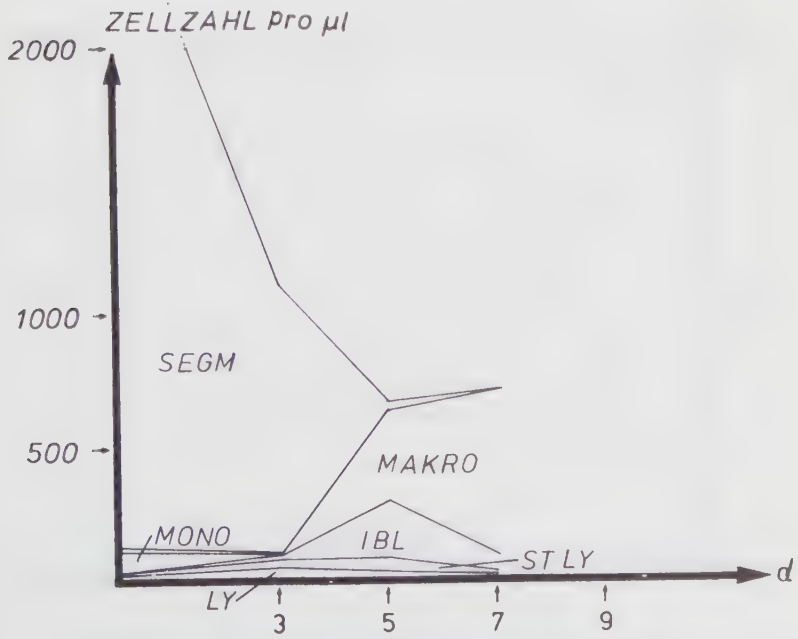


Abb. 10 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 2 (PWM) - Patient: C.B. - Plasmozytom

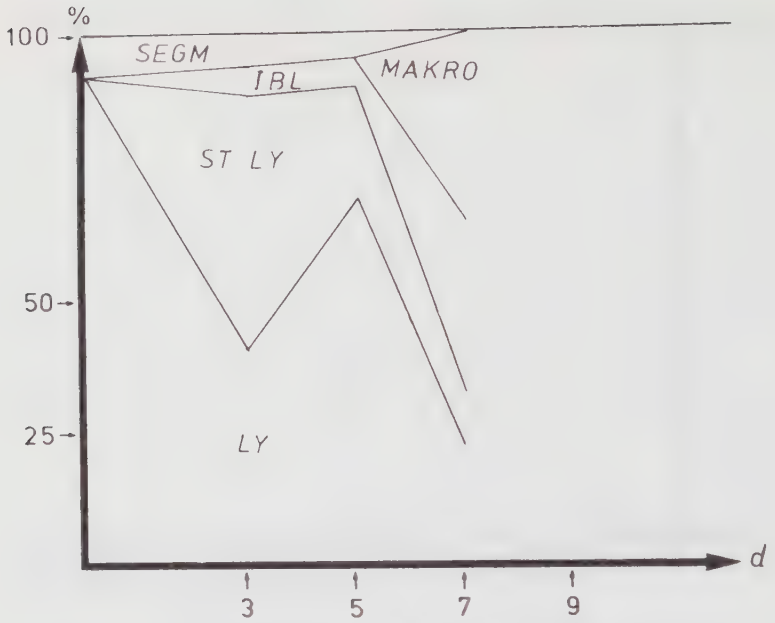


Abb. 11 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 3 (PHA) -
Patient: L.B. - Plasmozytom

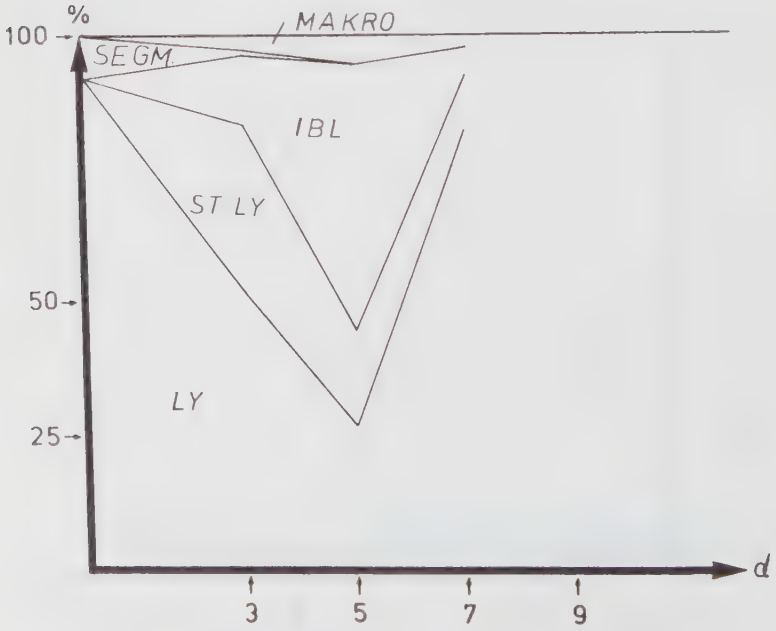


Abb. 12 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 4 (PWM) -
Patient: L.B. - Plasmozytom

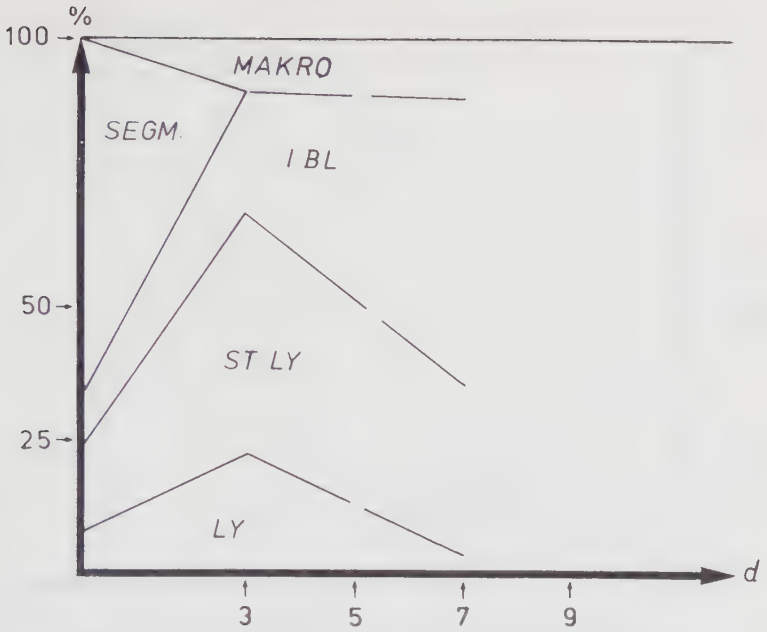


Abb. 13 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 5 (PHA) - Patient: L.B. - Plasmozytom

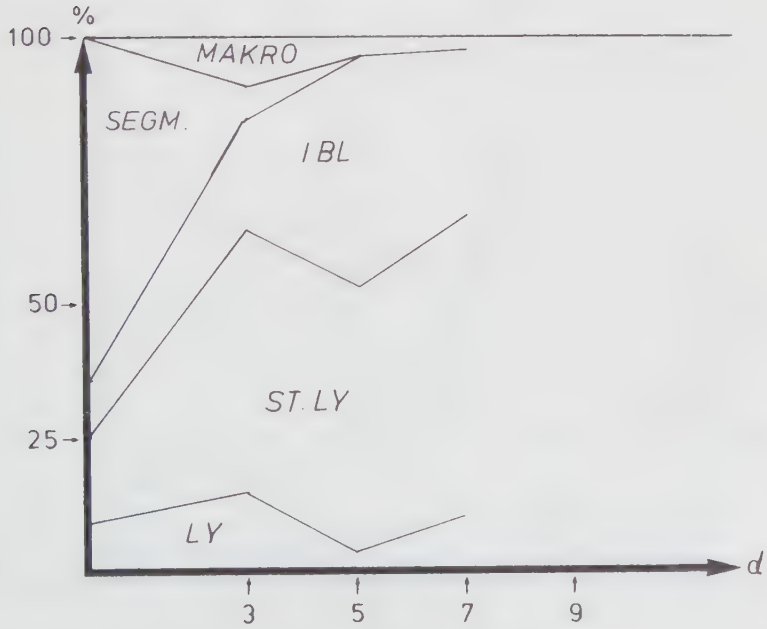


Abb. 14 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 6 (PWM) - Patient: L.B. - Plasmozytom

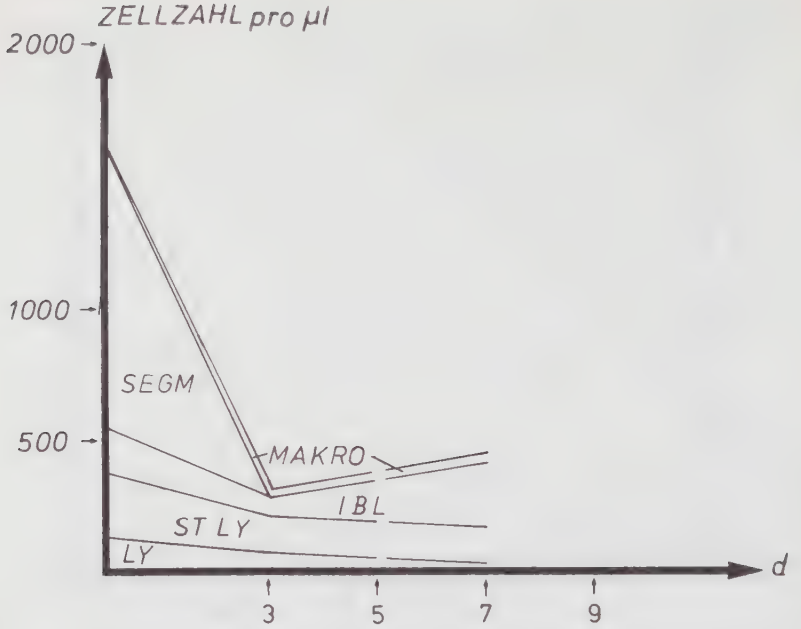


Abb. 15 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 5 (PHA) - Patient: L.B. - Plasmozytom

Abb. 16 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 6 (PWM) - Patient: L.B. - Plasmozytom

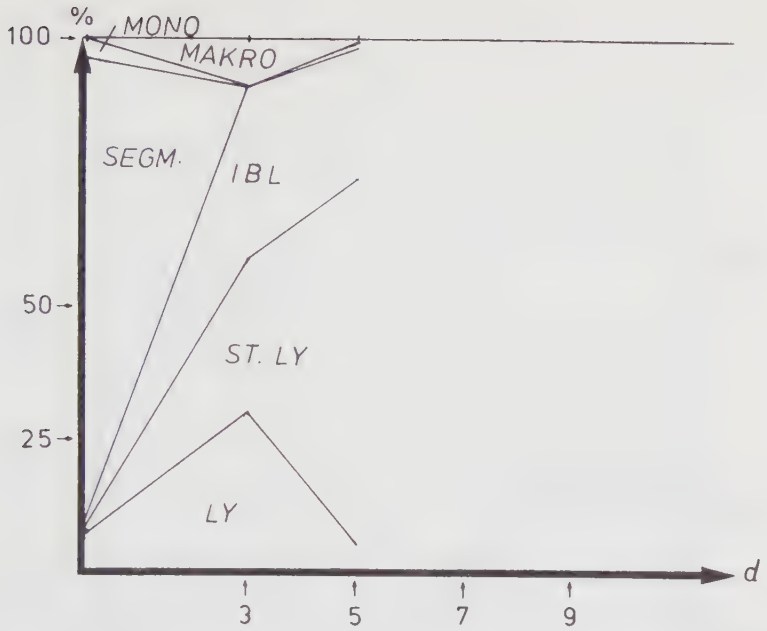


Abb. 17 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 7 (PHA) - Patient: F.L. - Plasmozytom

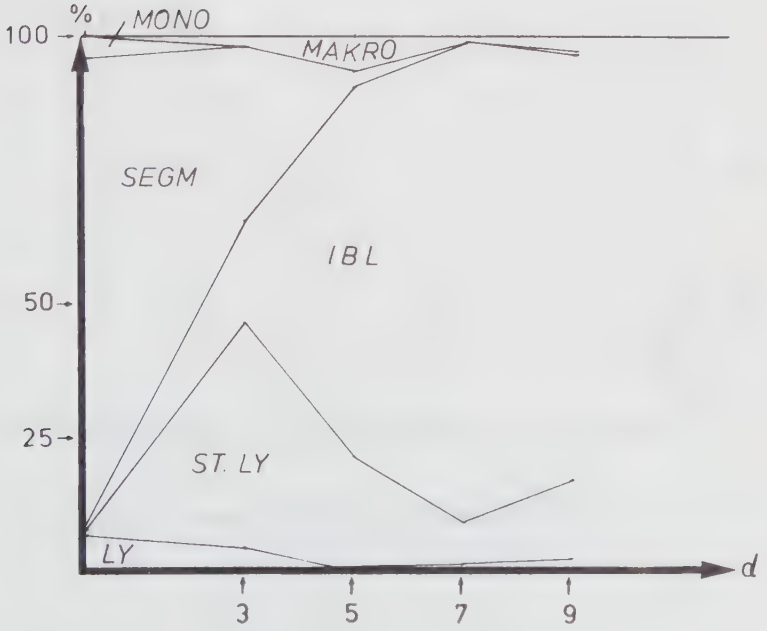


Abb. 18 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 8 (PWM) - Patient: F.L. - Plasmozytom

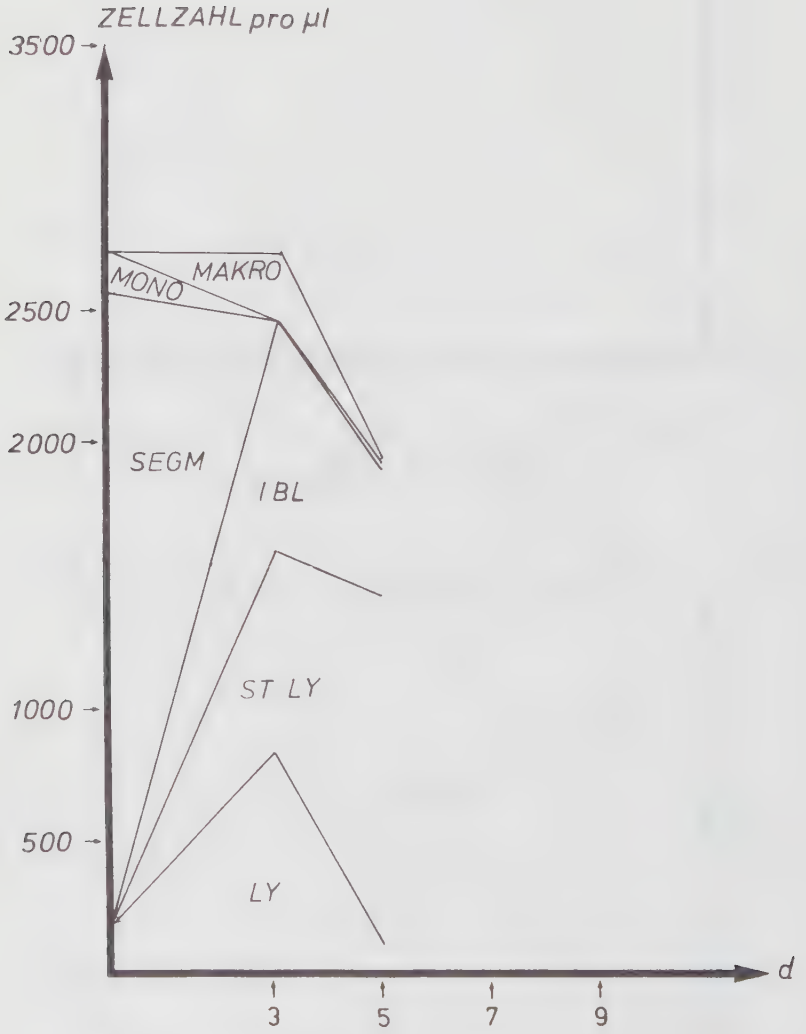


Abb. 19 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 7 (PHA) - Patient: F.L. - Plasmozytom

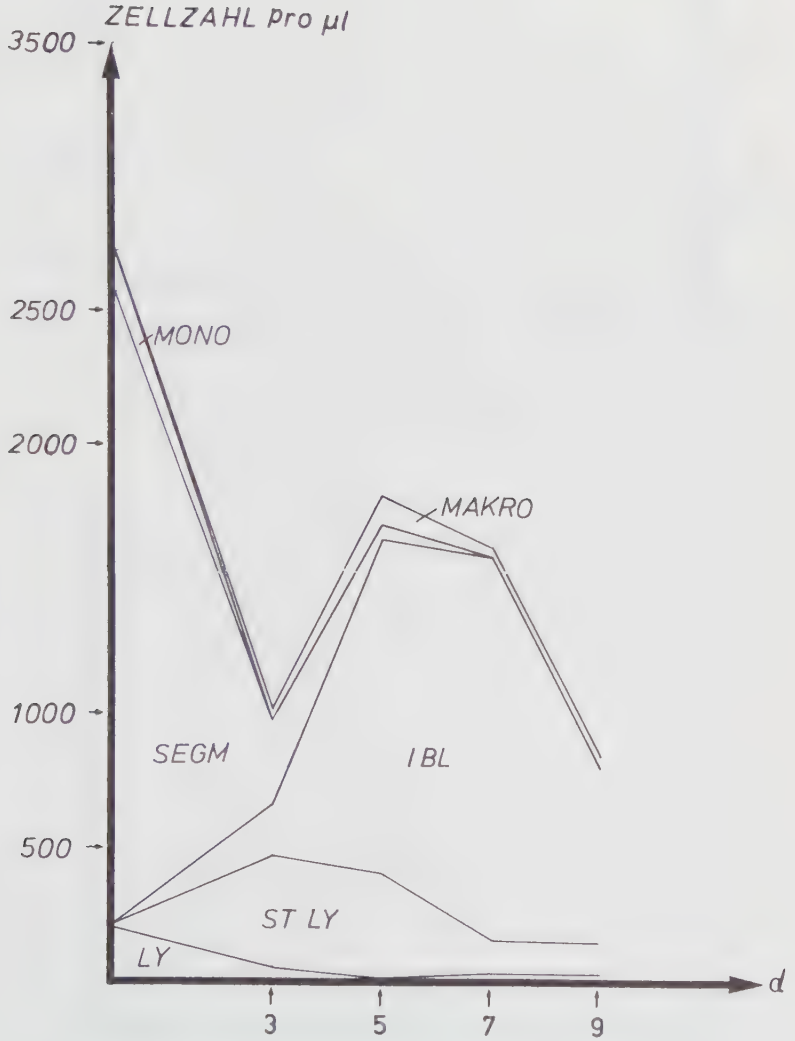


Abb. 20 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 8 (PWM) - Patient: F.L. - Plasmozytom

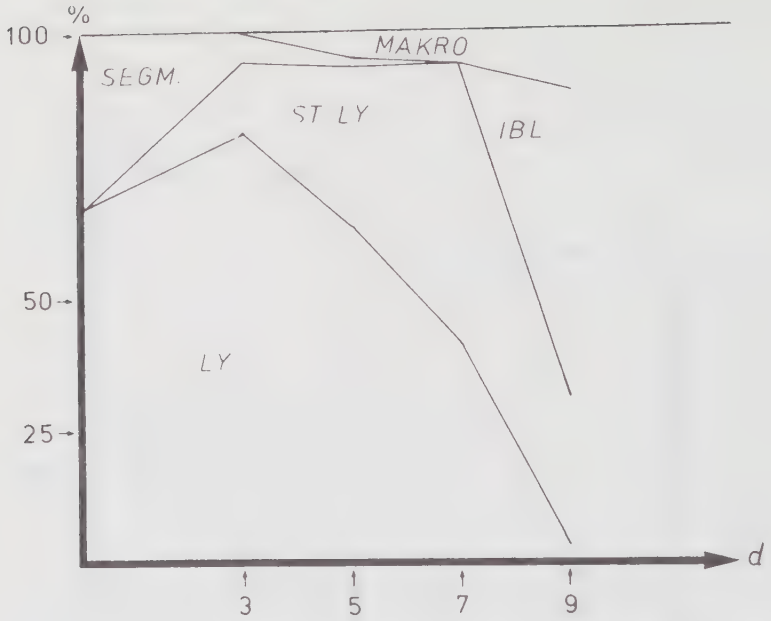


Abb. 21 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 9 (PHA) -
Patient: A.N. - Plasmozytom

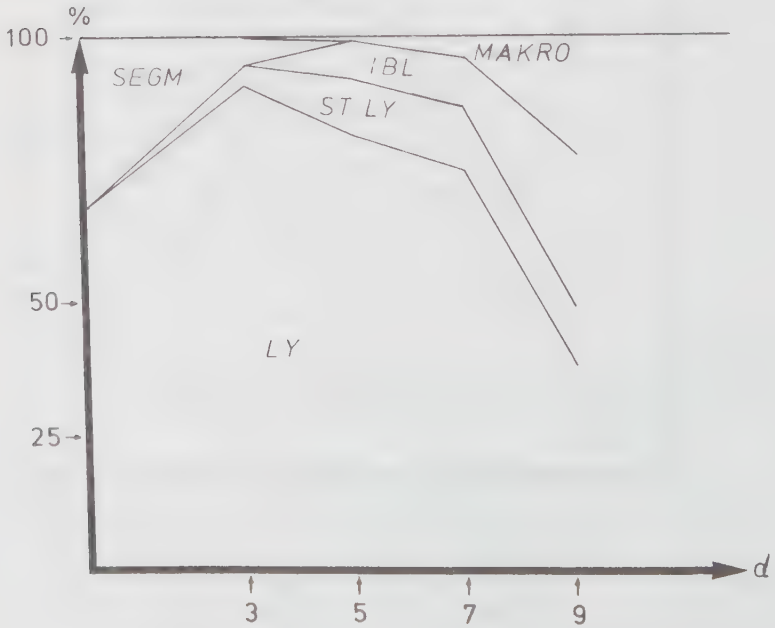


Abb. 22 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 10 (PWM) -
Patient: A.N. - Plasmozytom

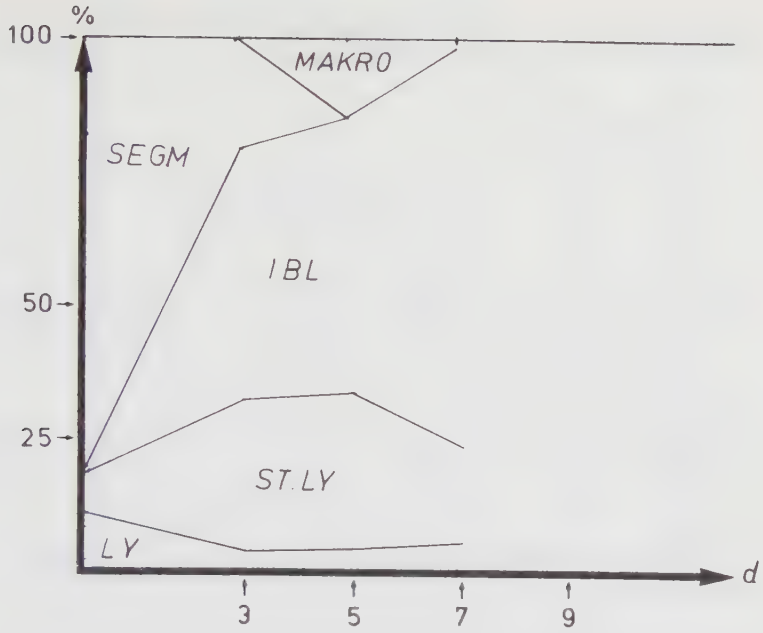


Abb. 23 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 11(PHA) - Patient: E.N. - Plasmozytom

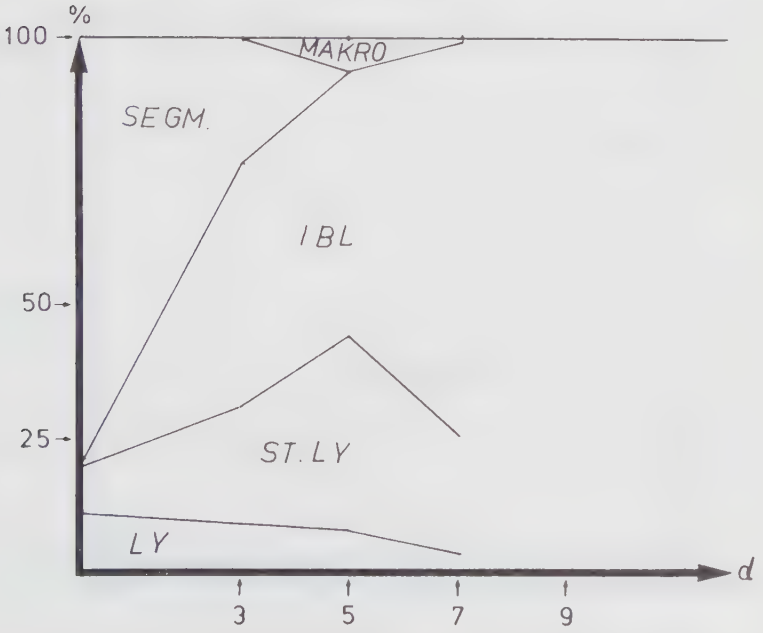


Abb. 24 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 12(PWM) - Patient: E.N. - Plasmozytom

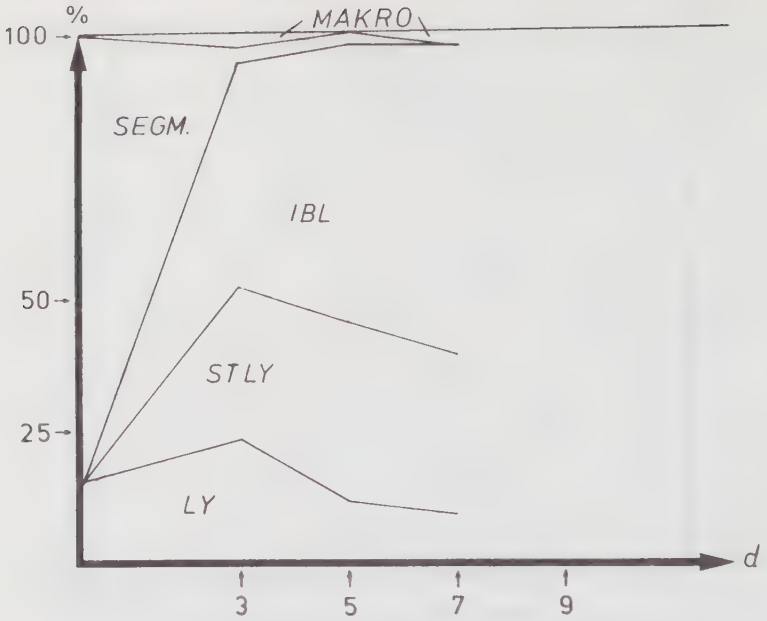


Abb. 25 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 13 (PHA) -
Patient: E.N. - Plasmozytom

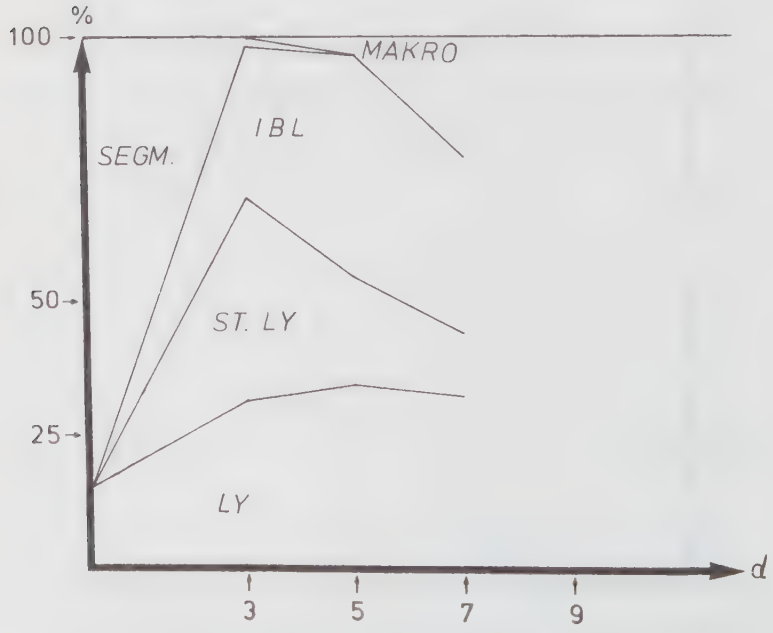


Abb. 26 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 14 (PWM) -
Patient: E.N. - Plasmozytom

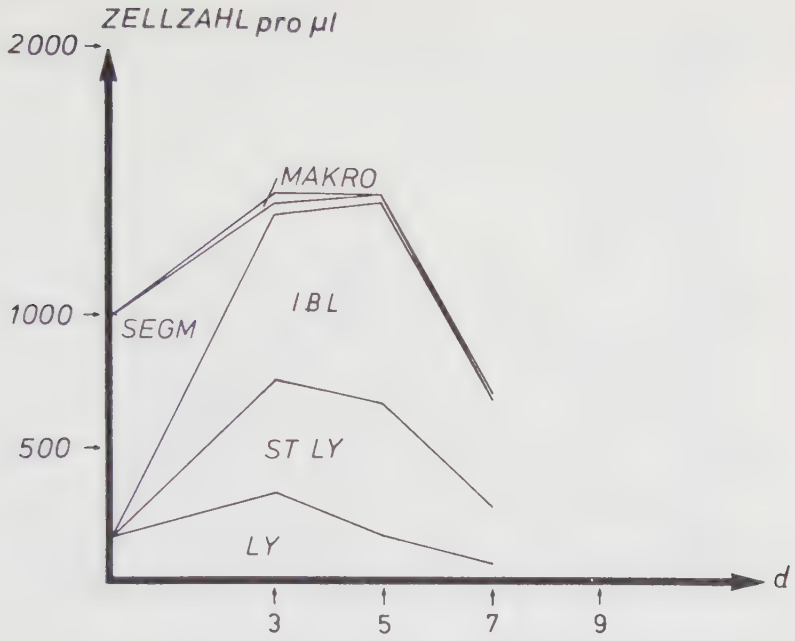


Abb. 27 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 13 (PHA) - Patient: E.N. - Plasmozytom

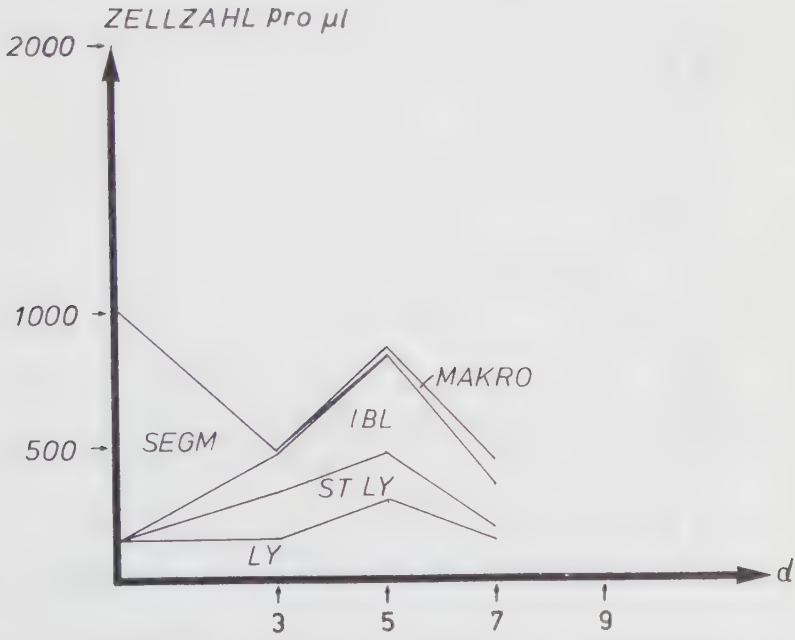


Abb. 28 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 14 (PWM) - Patient: E.N. - Plasmozytom

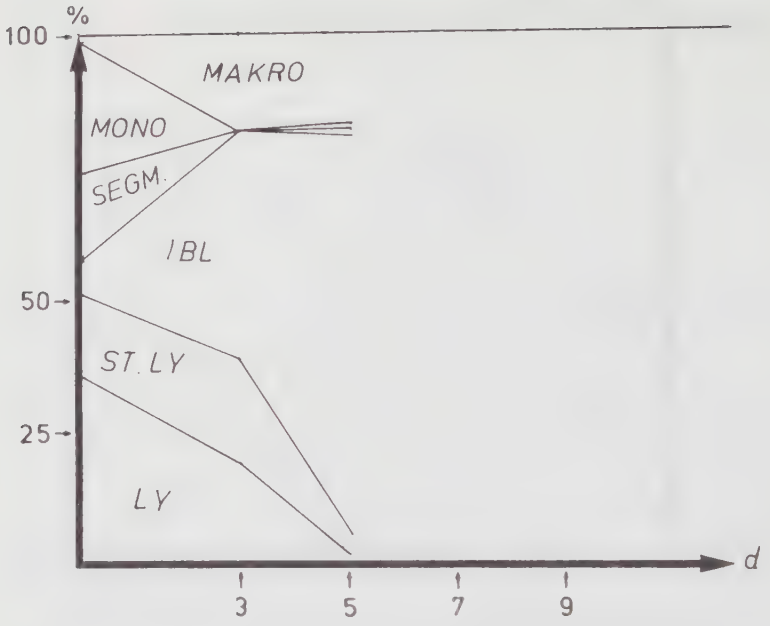


Abb. 29 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 15 (PHA) - Patient: E.S. - Plasmozytom

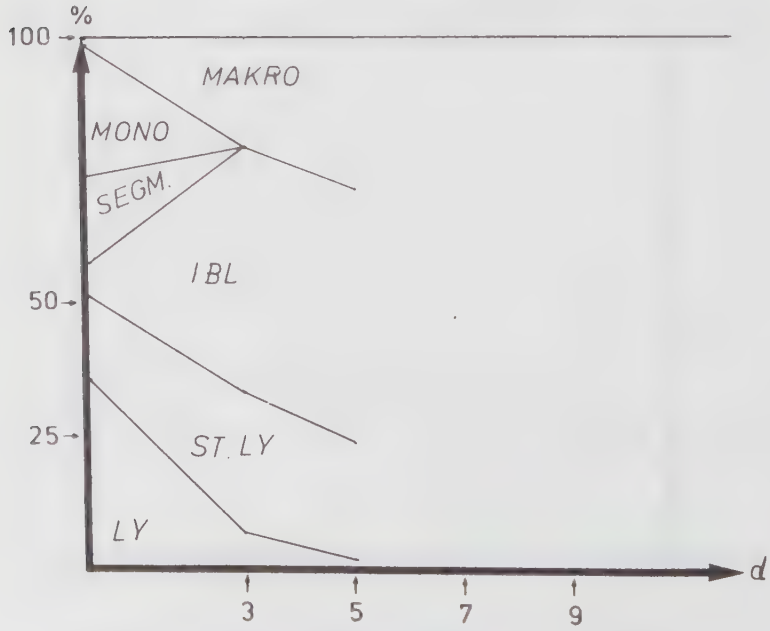


Abb. 30 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 16 (PWM) - Patient: E.S. - Plasmozytom

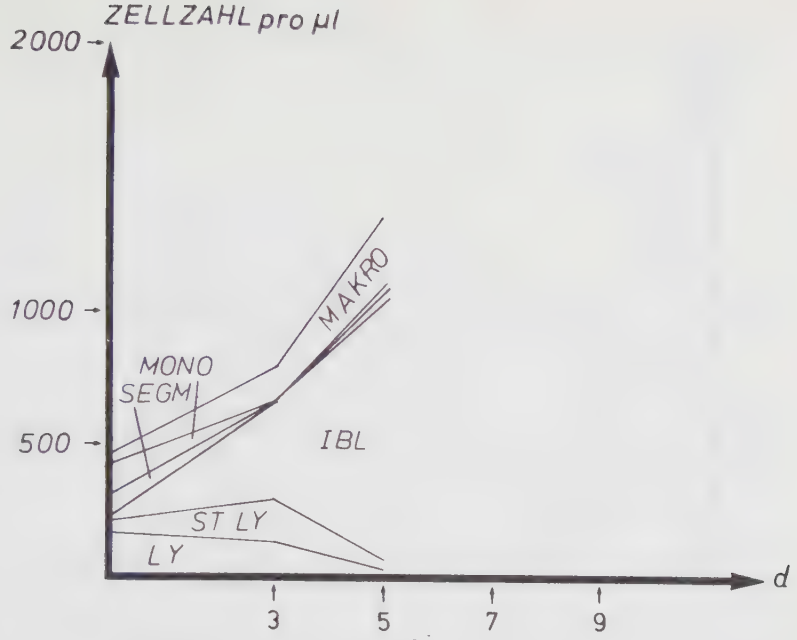


Abb. 31 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 15 (PHA) - Patient: E.S. - Plasmozytom

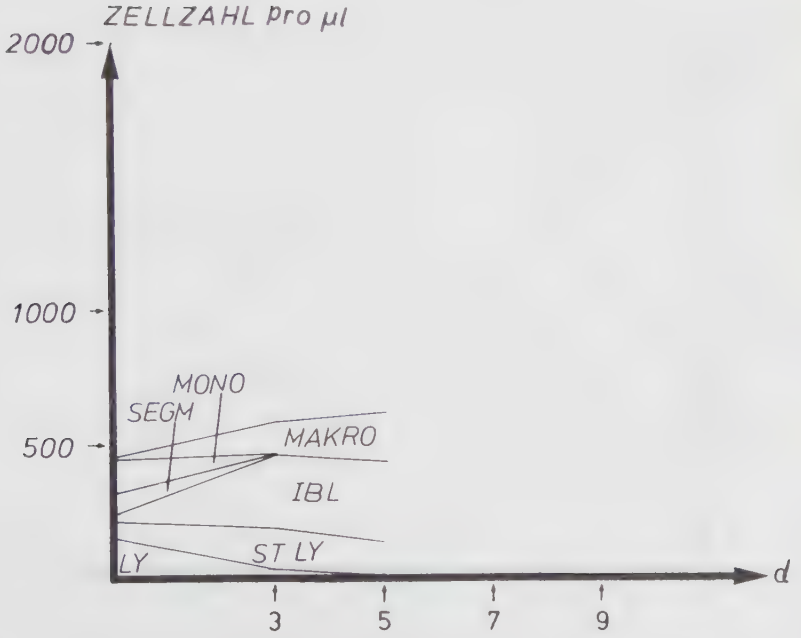


Abb. 32 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 16 (PWM) - Patient: E.S. - Plasmozytom

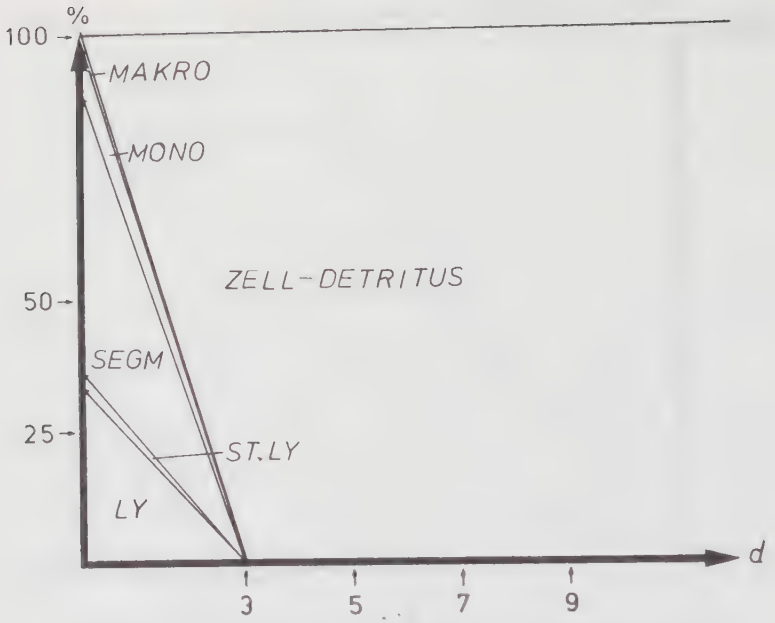


Abb. 33 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 17 (PHA) -
Patient: H.T. - Plasmozytom

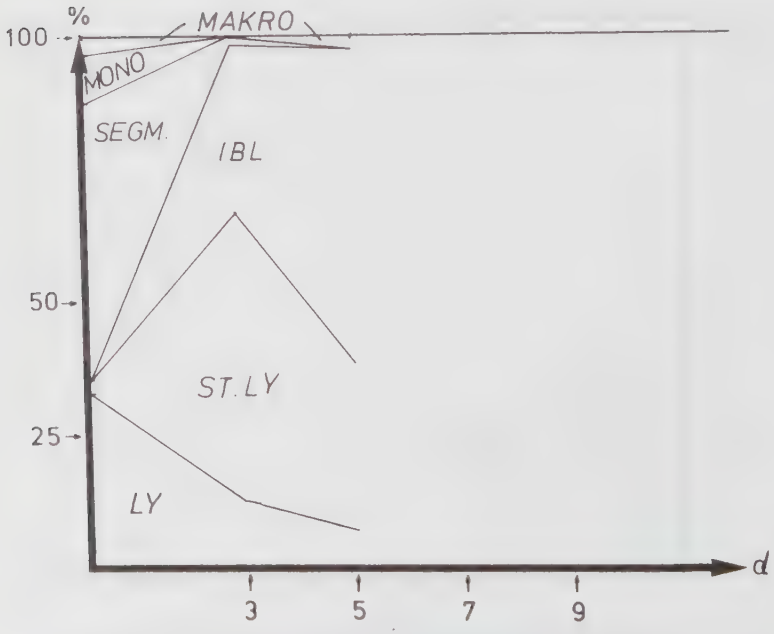


Abb. 34 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d)
aus Versuch 18 (PWM) -
Patient: H.T. - Plasmozytom

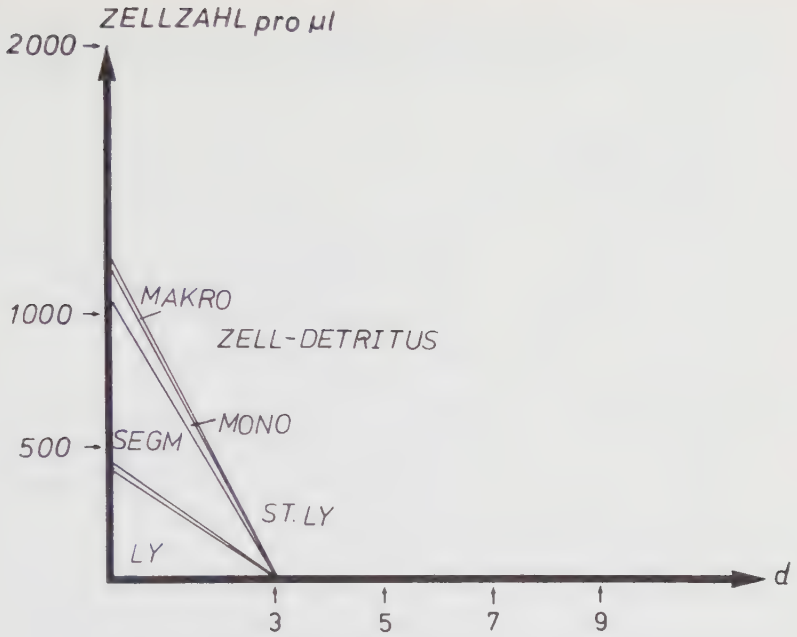


Abb. 35 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 17 (PHA) - Patient: H.T. - Plasmozytom

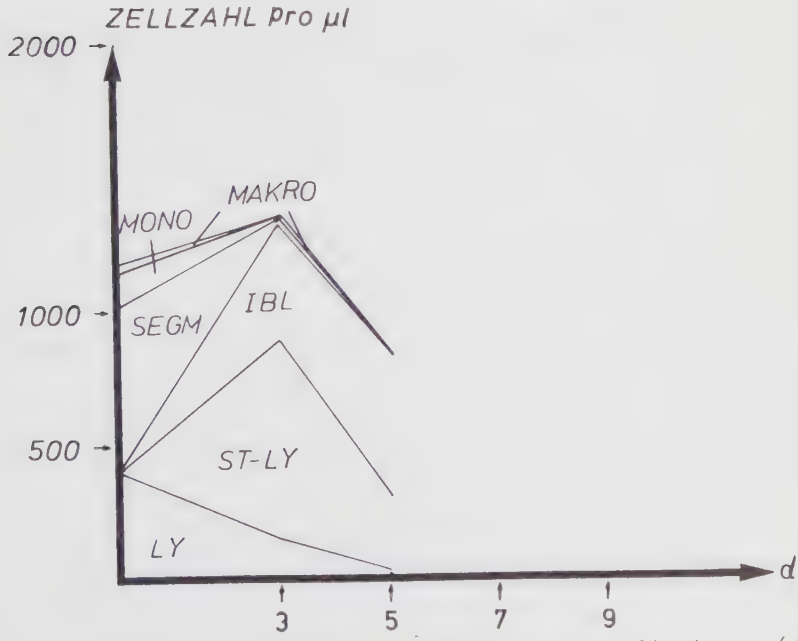


Abb. 36 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 18 (PWM) - Patient: H.T. - Plasmozytom

B. Nicht-Plasmozytompatienten

Erklärung zu den Abbildungen:

Abb. 37, 41, 45: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierte Zellzahlen in % dar.

Abb. 38, 42, 46: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PWM-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellzahlen in % dar.

Abb. 39, 43, 47: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellen in absoluten Zellzahlen dar.

Abb. 40, 44, 48: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PWM-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellen in absoluten Zellzahlen dar.

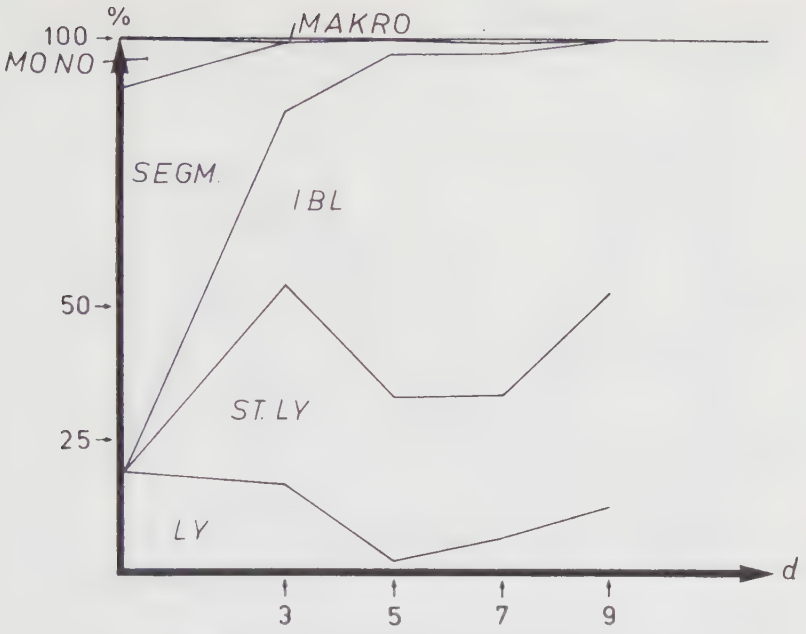


Abb. 37 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 19(PHA) - Patient: I.M. - Tumor im Mediastinum

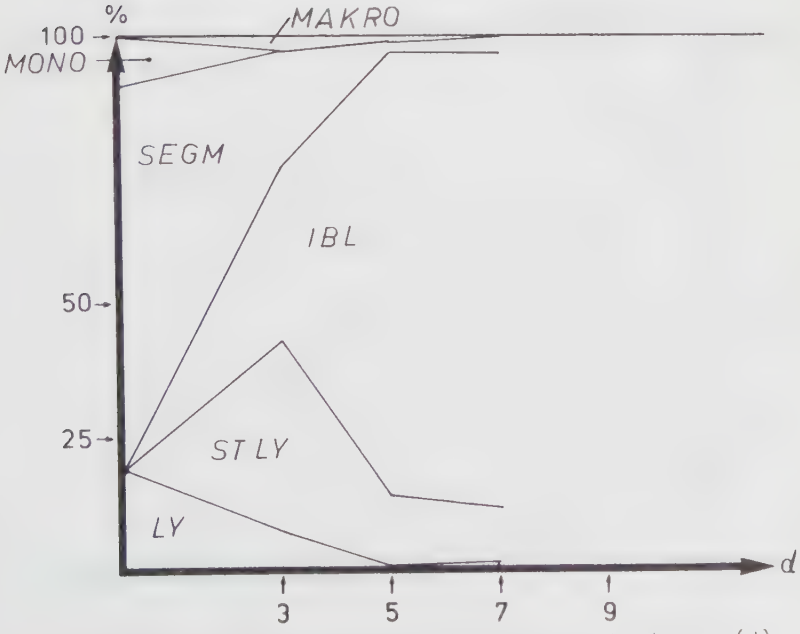


Abb. 38 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 20(PWM) - Patient: I.M. - Tumor im Mediastinum

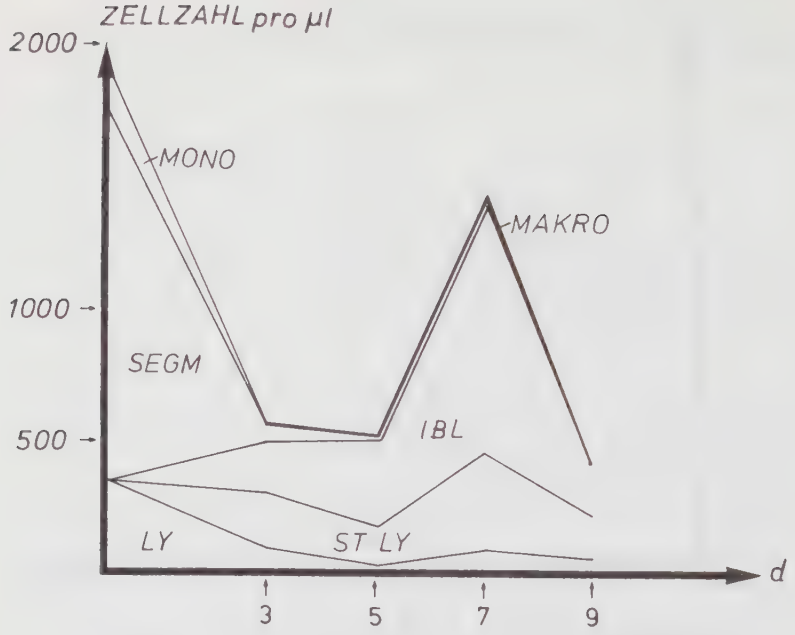


Abb. 39 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 19(PHA) - Patient: I.M. - Tumor im Mediastinum

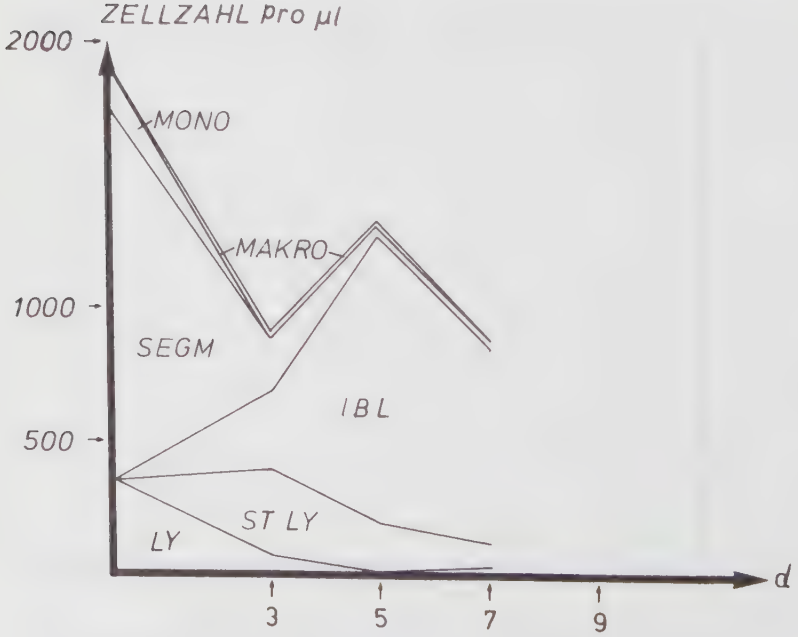


Abb. 40 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 20(PWM) - Patient: I.M. - Tumor im Mediastinum

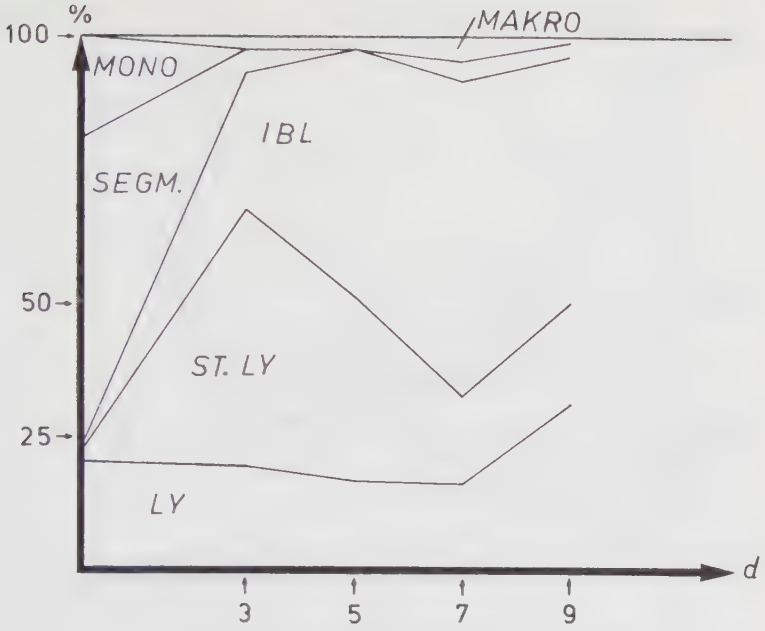


Abb. 41 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 21 (PHA) - Patient: I.W. - Rheum. Erkrankung

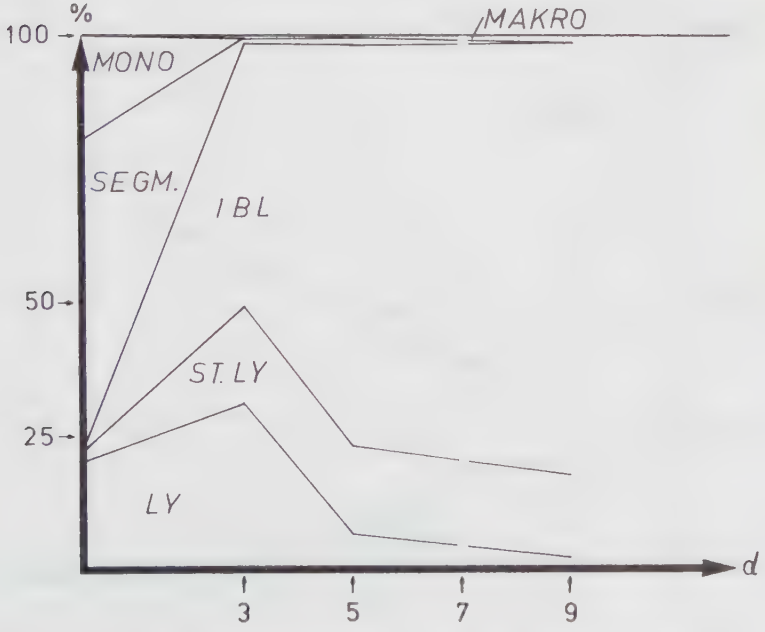


Abb. 42 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 22 (PWM) - Patient: I.W. - Rheum. Erkrankung

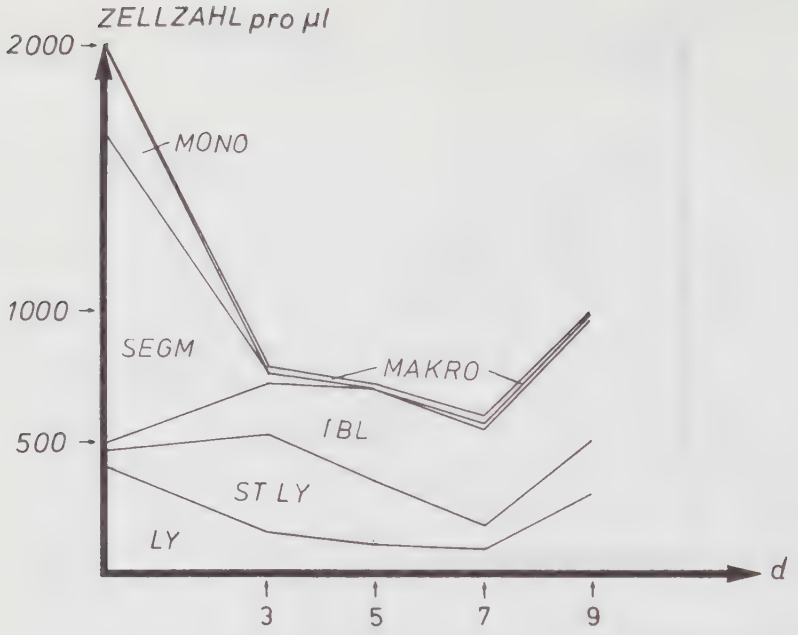


Abb. 43 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 21 (PHA) - Patient: I.W. - Rheum. Erkrankung

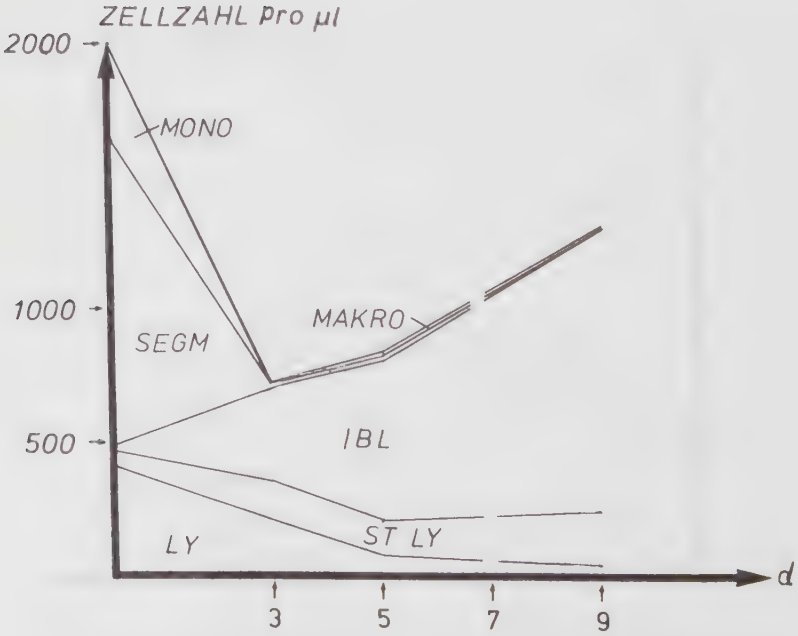


Abb. 44 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 22 (PWM) - Patient: I.W. - Rheum. Erkrankung

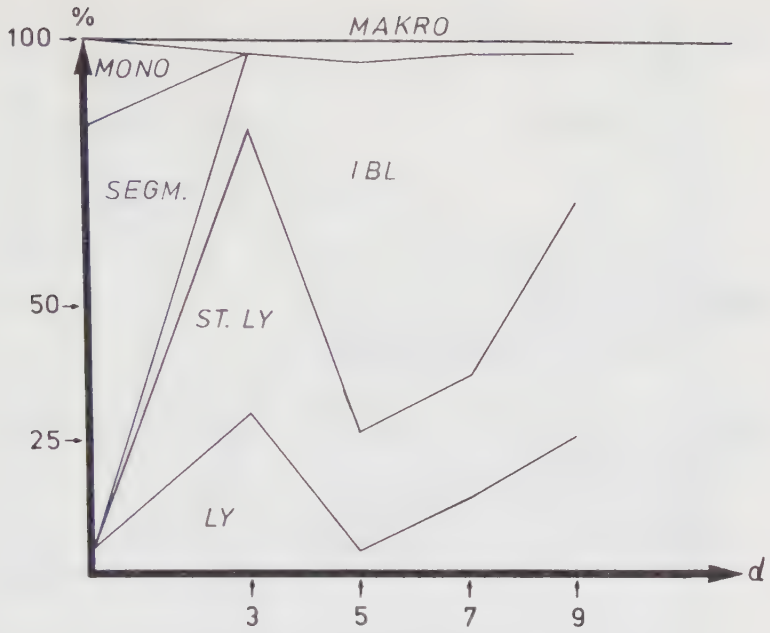


Abb. 45 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 23 (PHA) - Patient: J.W. - Hautretikulose

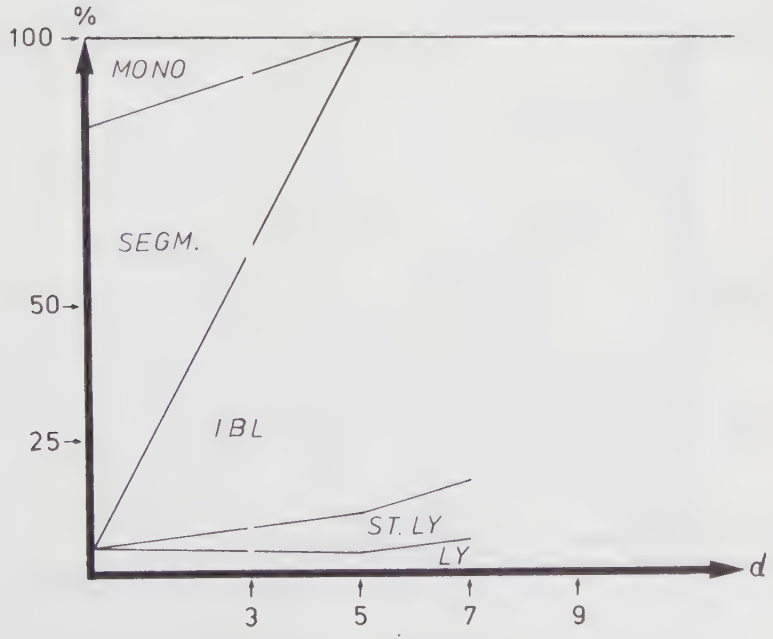


Abb. 46 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 24 (PWM) - Patient: J.W. - Hautretikulose

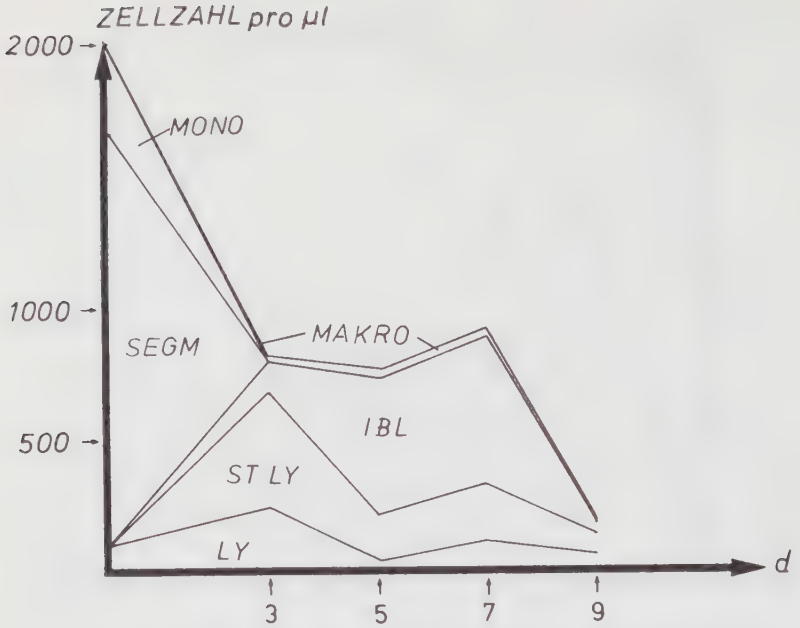


Abb. 47 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 23 (PHA) - Patient: J.W. - Hautretikulose

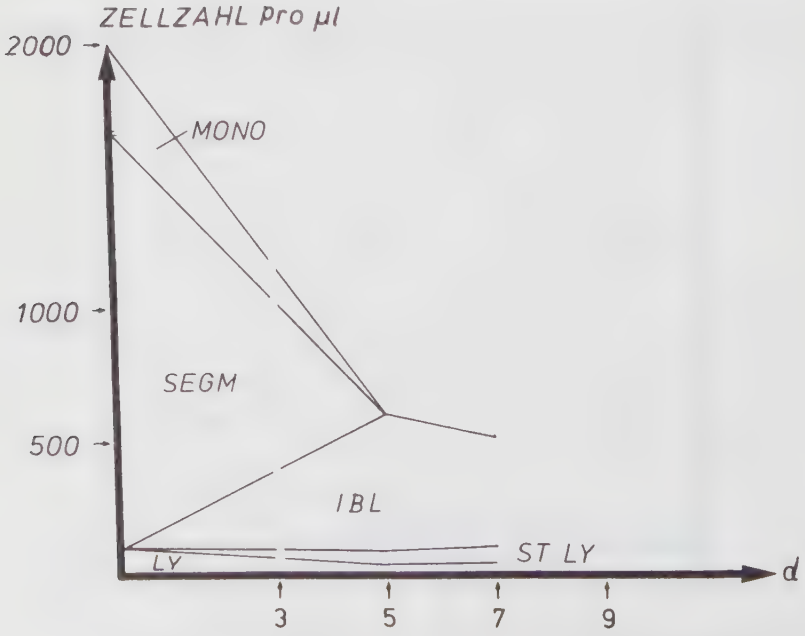


Abb. 48 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 24 (PWM) - Patient: J.W. - Hautretikulose

C. Gesunde Probanden

Erklärungen zu den Abbildungen:

Abb. 49, 51, 53: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellzahlen in % dar.

Abb. 50, 52, 54: Diese 3 Abbildungen stellen die im Verlauf der 3 PHA-Kulturen an den einzelnen Kulturtagen differenzierten Zellen in absoluten Zellzahlen dar.

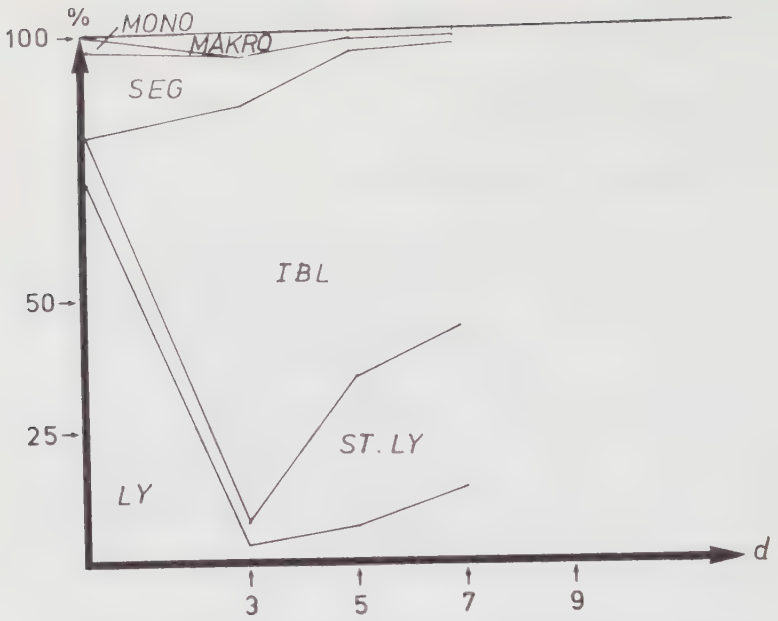


Abb. 49 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 25 (PHA) - Patient: C.D. - Gesund

Abb. 50 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 25 (PHA) - Patient: C.D. - Gesund

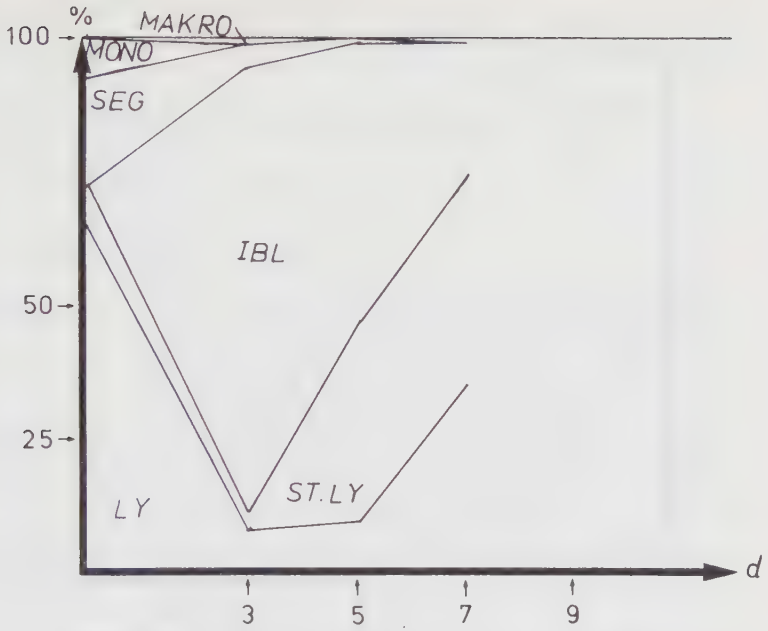


Abb. 51 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 26 (PHA) - Patient: Dr.K.K. - Gesund

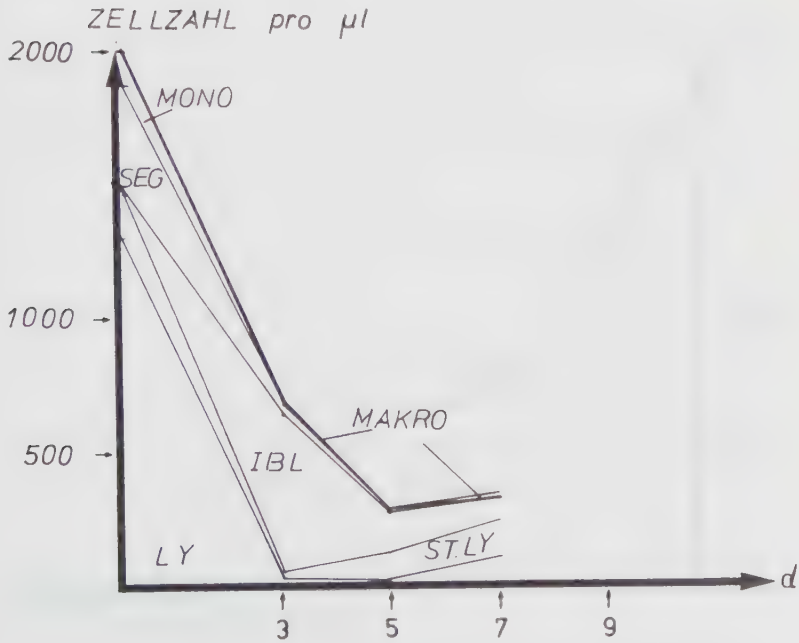


Abb. 52 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 26 (PHA) - Patient: Dr.K.K. - Gesund

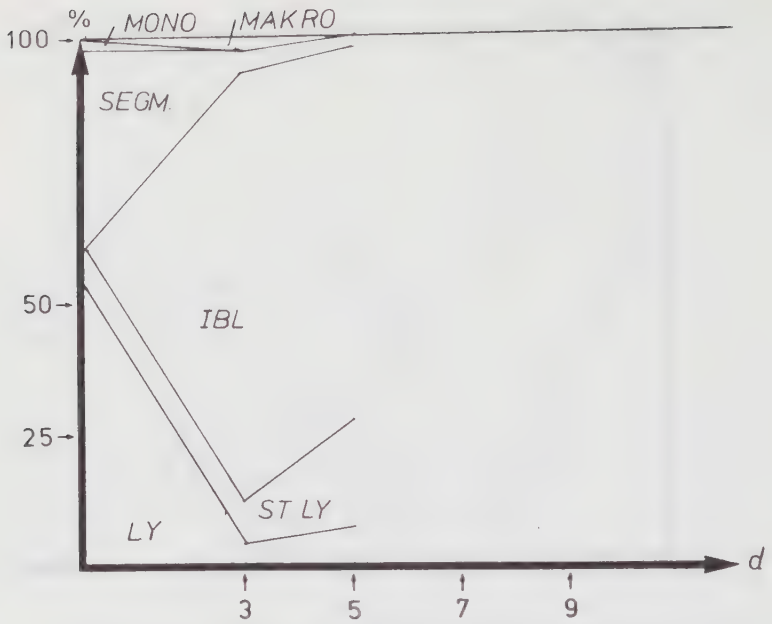


Abb. 53 Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus Versuch 27 (PHA) - Patient: R.U. - Gesund

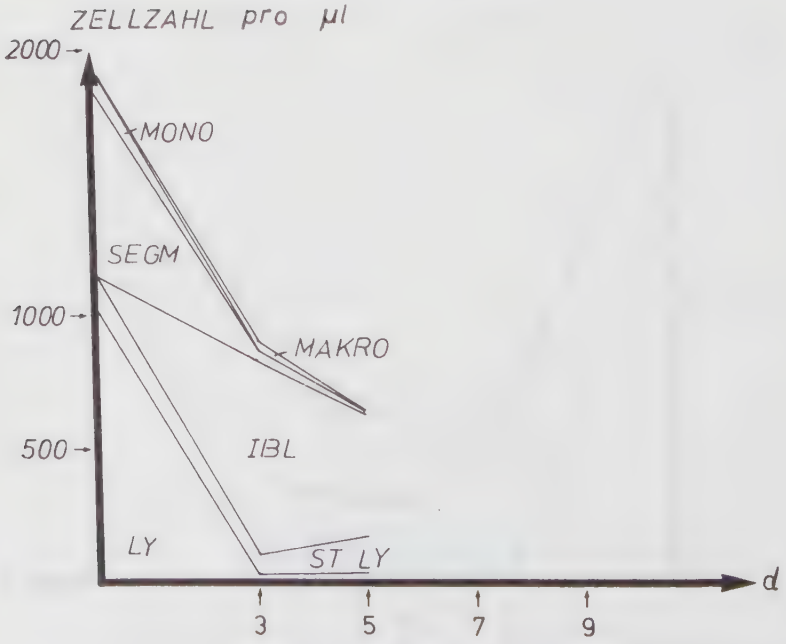


Abb. 54 Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus Versuch 27 (PHA) - Patient: R.U. - Gesund

Darstellung statistischer Berechnungen

Erklärung zu den Abbildungen:

A. Plasmozytom

Abb. 55: Hier werden die mittleren Zellzahlen[1] in % aus 9 PHA-Kulturen dargestellt.

Abb. 56: Hier werden die mittleren Zellzahlen[1] in % aus 9 PWM-Kulturen dargestellt.

Abb. 57: Hier werden die mittleren absoluten Zellzahlen[1] aus 6 PHA-Kulturen dargestellt.

Abb. 58: Hier werden die mittleren absoluten Zellzahlen[1] aus 6 PWM-Kulturen dargestellt.

B. Nicht-Plasmozytom

Abb. 59: Hier werden die mittleren Zellzahlen[1] in % aus 3 PHA-Kulturen dargestellt.

Abb. 60: Hier werden die mittleren Zellzahlen[1] in % aus 3 PWM-Kulturen dargestellt.

Abb. 61: Hier werden die mittleren absoluten Zellzahlen[1] aus 3 PHA-Kulturen dargestellt.

Abb. 62: Hier werden die mittleren absoluten Zellzahlen[1] aus 3 PWM-Kulturen dargestellt.

C. Gesund

Abb. 63: Hier werden die mittleren Zellzahlen[1] in % aus 3 PHA-Kulturen dargestellt.

Abb. 64: Hier werden die mittleren absoluten Zellzahlen[1] aus 3 PHA-Kulturen dargestellt.

---

1) arithmetisches Mittel

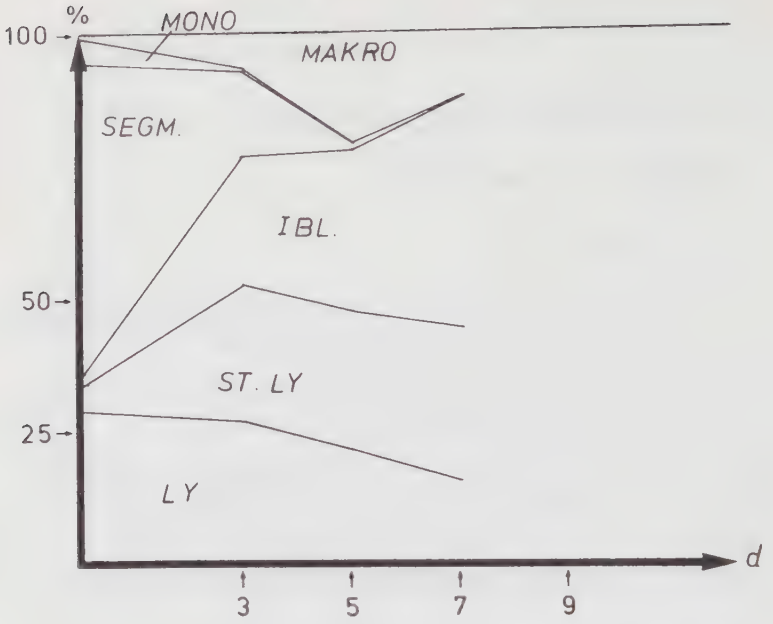


Abb. 55 Mittelwerte der Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus 9 Versuchen (PHA) Plasmozytom

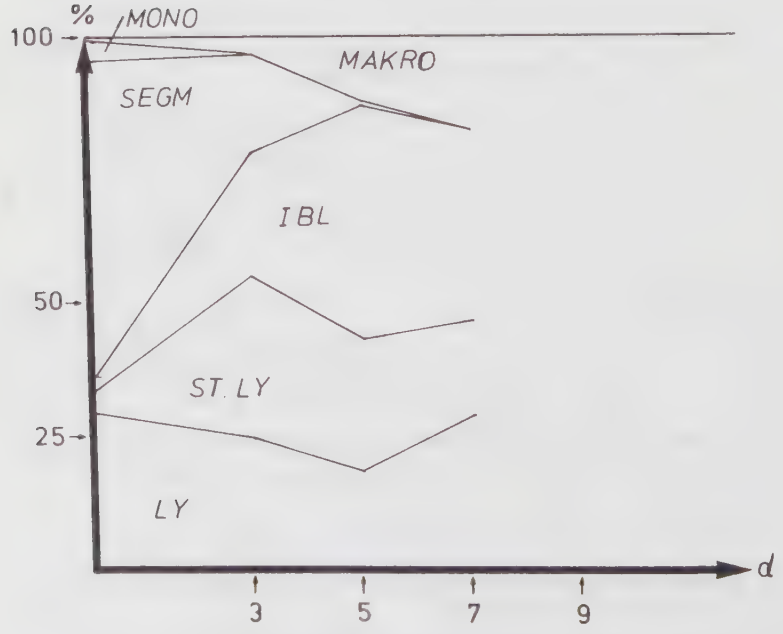


Abb. 56 Mittelwerteder Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus 9 Versuchen (PWM) Plasmozytom

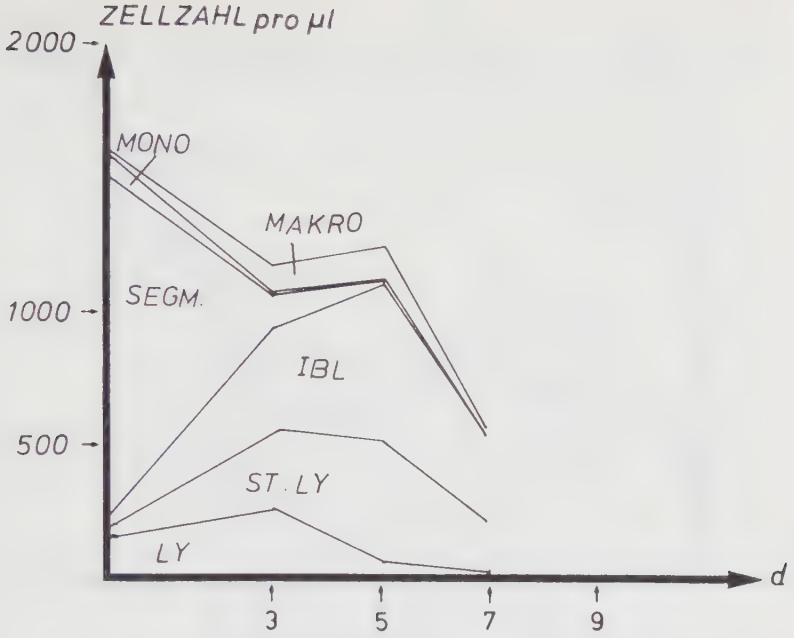


Abb. 57 Mittelwerte der Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus 6 Versuchen (PHA) Plasmozytom

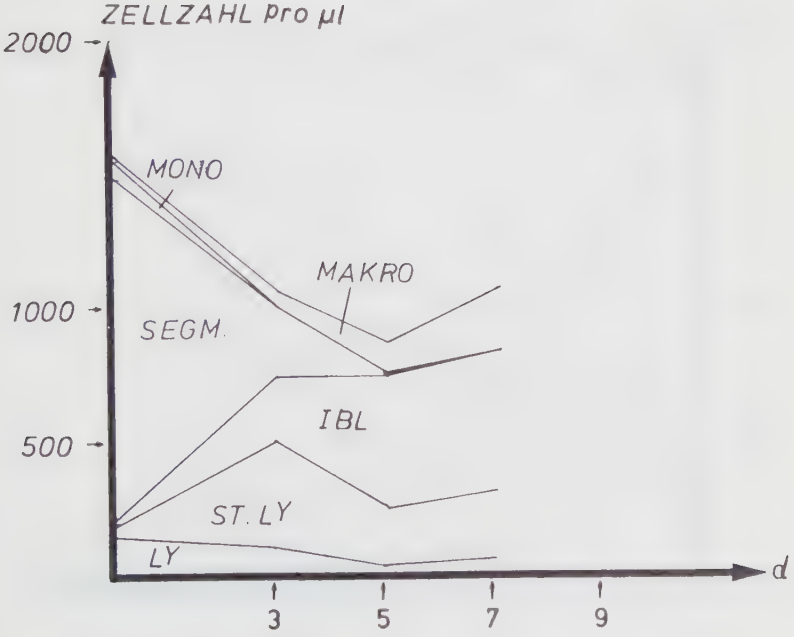


Abb. 58 Mittelwerte der Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus 6 Versuchen (PWM) Plasmozytom

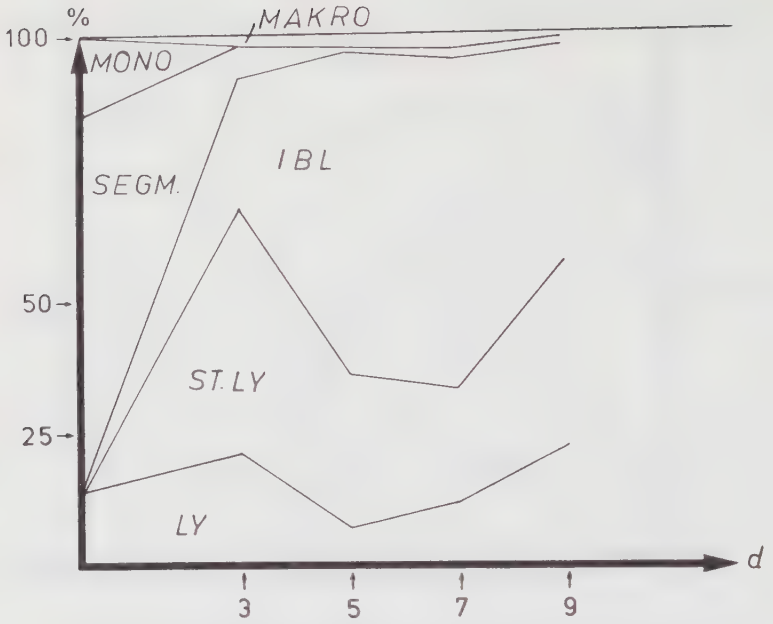


Abb. 59 Mittelwerte der Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PHA)
Nicht-Plasmozytom

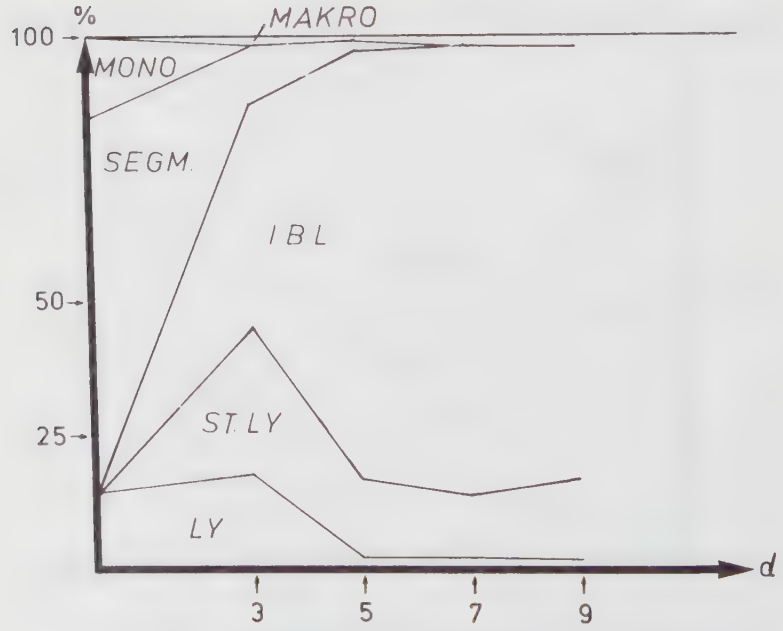


Abb. 60 Mittelwerte der Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PWM)
Nicht-Plasmozytom

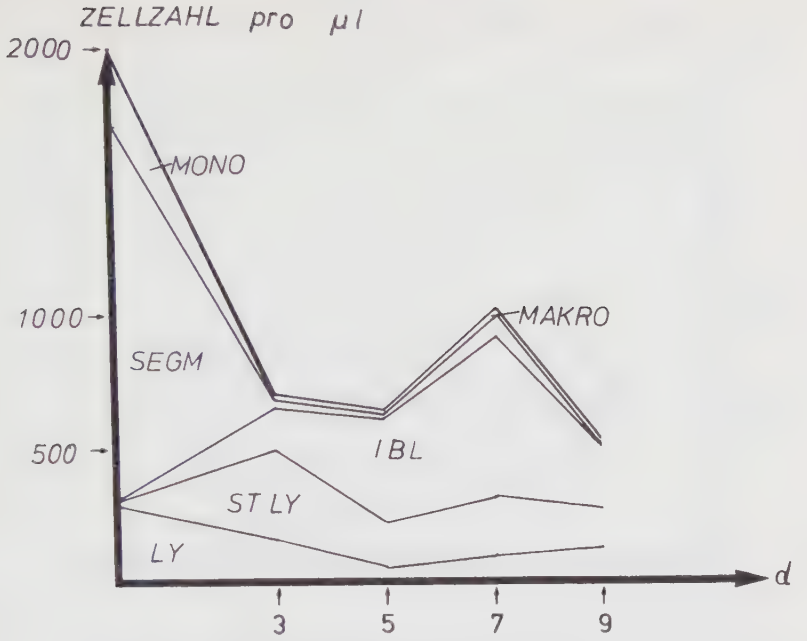


Abb. 61 Mittelwerte der Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PHA) Nicht-Plasmozytom

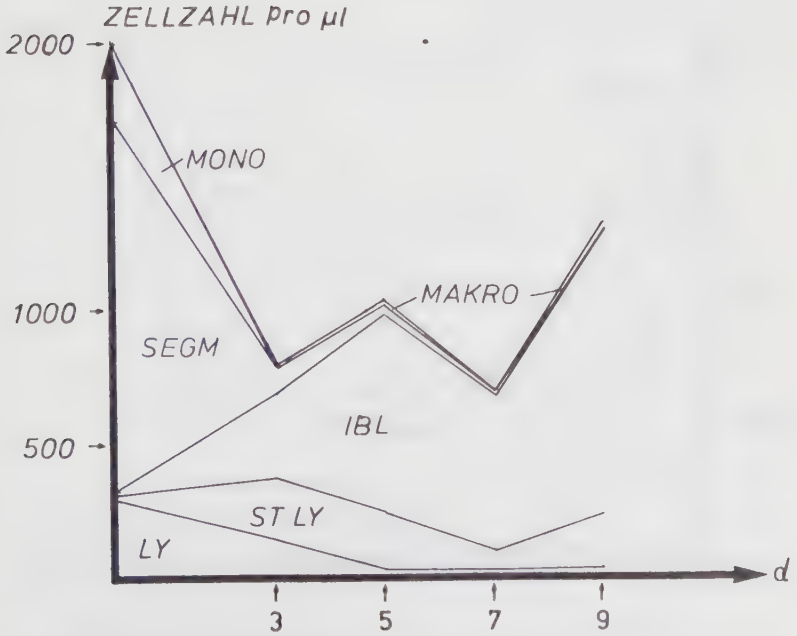


Abb. 62 Mittelwerte der Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PWM) Nicht-Plasmozytom

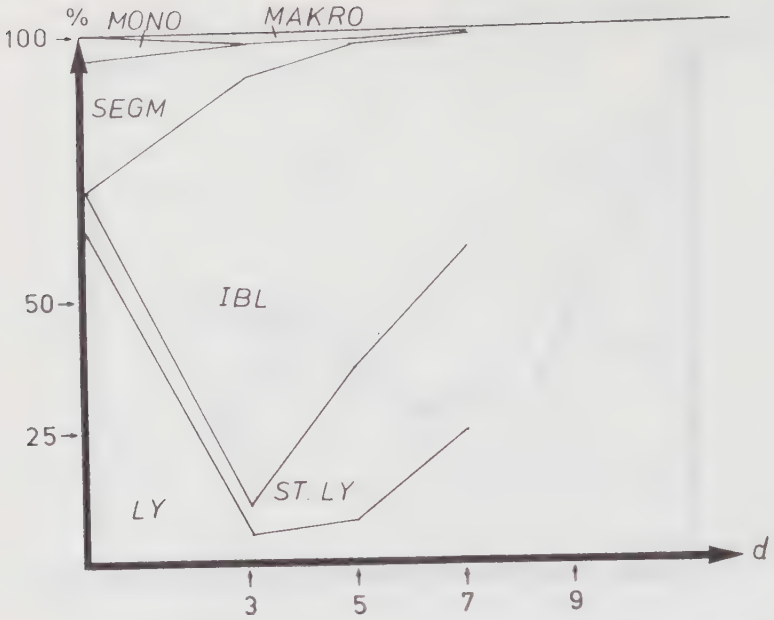


Abb. 63 Mittelwerte der Zellzahlen in % an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PHA) Gesund

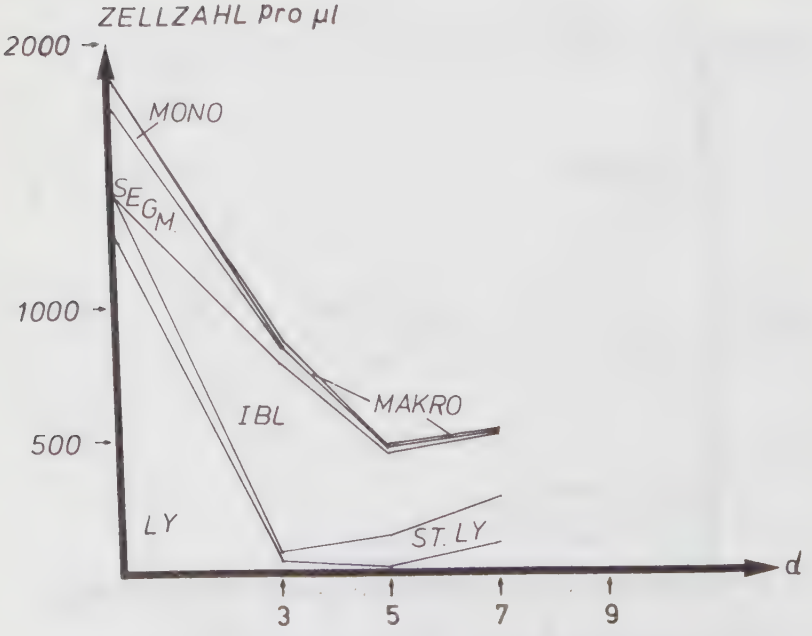


Abb. 64 Mittelwerte der Zellzahlen absolut an den Kulturtagen (d) aus 3 Versuchen (PHA) Gesund

Mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen wurden innerhalb der Gruppe 'Plasmozytom' folgende Gruppen getestet (Tabelle 2):

1. Zellzahlen in % des 3., 5. bzw. 7. Kulturtages

   a) G_1 = Lymphozyten unter PHA
      G_2 = Lymphozyten unter PWM

   b) G_1 = Stimulierte Lymphozyten unter PHA
      G_2 = Stimulierte Lymphozyten unter PWM

   c) G_1 = Immunoblasten unter PHA
      G_2 = Immunoblasten unter PWM

   d) G_1 = Makrophagen unter PHA
      G_2 = Makrophagen unter PWM

   Die Tests sollten Unterschiede in der Stimulation durch PHA oder PWM bei Plasmozytompatienten bewerten:

   Ein signifikanter Unterschied im Verhalten der PHA- und PWM-Kulturen wurde nicht gefunden.

2. Es sollte die Entwicklung der Lymphozyten- (Prozent- und Absolut-) Zahlen an späten Kulturtagen (7. Tag) bewertet werden.

   Folgende Gruppen wurden dazu innerhalb der Gruppe 'Plasmozytom' sowie innerhalb der Gruppen 'Nicht-Plasmozytom' und 'Gesund' getestet:

   G_1 = Lymphozyten des 7. Kulturtages unter PHA und PWM

   G_2 = Lymphozyten des 5. Kulturtages unter PHA und PWM

   Die Tests wurden jeweils mit Prozentzahlen und absoluten Zellzahlen durchgeführt.

Nur bei 'Nicht-Plasmozytom' und 'Gesund' ergab sich eine signifikante Steigerung der Lymphozytenzahlen an späten Kulturtagen.

Hypothese (H_o)	getestete Gruppen G_1/G_2	α_1^*	Signifikanz
H_o : 3. Tag PHA≠PWM (Plasmozytom)	LY/LY	10	kein signifikanter Unterschied
	ST.LY/ST.LY	10	"
	IBL/IBL	10	"
	MAKRO/MAKRO	10	"
H_o : 5. Tag PHA≠PWM (Plasmozytom)	LY/LY	10	"
	ST.LY/ST.LY	10	"
	IBL/IBL	10	"
	MAKRO/MAKRO	10	"
H_o : 7. Tag PHA≠PWM (Plasmozytom)	LY/LY	10	"
	ST.LY/ST.LY	10	"
	IBL/IBL	10	"
	MAKRO/MAKRO	10	"
H_o : LY (7./9.Tag)≠LY (3./5.Tag) in %			
1. Plasmozytom (in %)		10	es besteht kein signifikanter Unterschied
2. Gesund und Nicht-Plasmozytom (in %)		10	es besteht ein signifikanter Unterschied
"absolut"		10	"

α_1^* = Irrtumswahrscheinlichkeit (in %), bei Annahme der Hypothese H_o :

$$G_1 \neq G_2$$

Tab. 1: Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Erklärungen zu Tabelle 2 (a und b):

Aufstellung der errechneten Werte für den Immunoblasten-Index, den Transformations-Index, den Rest-Lymphozyten-Index und den Lymphatischen-Gesamt-Index.

Hier geben wir eine Gesamtaufstellung der errechneten Indices in % und absolut für die einzelnen Patienten. Zusätzlich werden wichtige Daten aus den Einzelkurven wiederholt, um einen Überblick über gewonnene Versuchsergebnisse für jeden Patienten zu bekommen.

Versuch Nr.	Patienten Nr.	Patient		Therapie	Blutbild LY %	LY_o Ausgangs-Lymphozyten-zahlen (Original) (%)	LY_o (abs)	Stim.	Immunoblasten-Index $\frac{IBL_3}{LY_o}$ (%)	$\frac{IBL_3}{LY_o}$ (abs)	$\frac{IBL_5}{LY_o}$ (%)	$\frac{IBL_5}{LY_o}$ (abs)	$\frac{IBL_7}{LY_o}$ (%)	$\frac{IBL_7}{LY_o}$ (abs)	Transformations-Index $\frac{IBL_3}{STLY_3}$	$\frac{IBL_5}{STLY_5}$	$\frac{IBL_7}{STLY_7}$
1	1	C.B.	Plasmozytom	Ultracorten®	4	0,31	9	PHA	1,87	0,33	18,03	1,44	--	--	2,00	4,99	--
2		C.B.		Ultracorten®		0,31	9	PWM	4,55	1,67	105,06	23,56	26,52	7,33	0,75	4,67	7,34
3	2	L.B.		Alkeran®	43	91,09	-	PHA	0,06	--	0,06	--	0,35	--	0,11	0,26	2,96
4		L.B.		Alkeran®		91,09	-	PWM	0,15	--	0,55	--	0,06	--	0,43	2,80	0,50
5		L.B.		Alkeran®	28	33,80	540	PHA	0,63	0,13	--	--	1,59	0,45	0,52	--	1,67
6		L.B.		Alkeran®		33,80	540	PWM	0,60	0,72	1,19	0,45	0,89	0,78	0,42	0,82	0,54
7	3	F.L.		unbehan-	9	7,53	203	PHA	4,26	4,26	3,38	2,38	--	--	1,13	0,37	--
8		F.L.		delt		7,53	203	PWM	2,51	0,93	9,16	6,11	11,86	7,03	0,45	3,15	11,76
9	4	A.N.		Endoxan®	25	66,86	-	PHA	0,00	--	0,00	--	0,85x)	--	0,00	0,00	2,03x)
10		A.N.		Endoxan®		66,86	-	PWM	0,00	--	0,11	--	0,43x)	--	0,00	0,65	2,63x)
11	5	E.N.		Alkeran®	27	19,42	-	PHA	2,14	--	2,64	--	3,81	--	1,68	1,79	4,15
12		E.N.		Alkeran®		19,42	-	PWM	2,32	--	2,55	--	3,81	--	2,09	1,39	3,38
13		E.N.		Alkeran®	26	14,83	148	PHA	2,88	4,19	3,49	5,08	3,94	2,76	2,49	1,48	1,91
14		E.N.		Pause		14,83	148	PWM	2,04	0,92	2,83	2,41	2,33	0,98	0,80	2,01	3,04
15	6	E.S.		Stilbamidin®	22	57,03	275	PHA	0,75	1,28	1,30	3,65	--	--	2,19	1,74	--
16		E.S.		Stilbamidin®		57,03	275	PWM	0,80	0,96	0,83	1,08	--	--	1,75	2,21	--
17	7	H.T.		Alkeran®	47	35,79	431	PHA	--	--	--	--	--	--	--	--	--
18		H.T.		Pause		35,79	431	PWM	0,89	1,00	1,63	1,22	--	--	0,59	1,82	--
19	8	I.M.	Nicht-Plasmozytom		20	17,98	342	PHA	1,72	0,45	3,60	1,00	3,63	2,67	0,89	2,09	2,53
20		I.M.				17,98	342	PWM	1,79	0,85	4,56	3,11	4,74	2,12	0,90	5,93	8,04
21	9	I.W.			39	23,87	478	PHA	1,07	0,40	1,95	0,68	2,48	0,74	0,54	1,49	3,61
22		I.W.				23,87	478	PWM	2,08	0,73	3,15	1,26	3,40	2,21x)	2,67	4,57	5,23x)
23	10	J.W.			12	4,58	91	PHA	2,99	1,20	15,06	5,68	13,29	6,03	0,26	3,11	2,70
24		J.W.				4,58	91	PWM	--	--	19,31	5,82	18,01	4,54	--	11,50	7,48
25	11	C.D.	Gesund			79,50	1520	PHA	0,99	0,54	0,05	0,18	0,67	0,25	19,63	2,22	1,78
26	12	K.K.				73,00	1533	PHA	1,13	0,38	0,71	0,10	0,34	0,06	20,63	1,39	0,62
27	13	R.U.				60,50	1150	PHA	1,32	0,63	1,16	0,40	--	--	10,80	3,50	--

x) Werte vom 9. Tag

Tab. 2 a) Gesamtaufstellung der Indices

Versuch Nr.	Patienten Nr.	Stim.	Rest-Lymphozyten-Index $\frac{LY_3}{LY_o}$ (%)	$\frac{LY_3}{LY_o}$ (abs)	$\frac{LY_5}{LY_o}$ (%)	$\frac{LY_5}{LY_o}$ (abs)	$\frac{LY_7}{LY_o}$ (%)	$\frac{LY_7}{LY_o}$ (abs)	Lymphatischer Gesamt-Index $\frac{(LY+STLY+IBL)_3}{LY_o}$ (%)	$\frac{(LY+STLY+IBL)_3}{LY_o}$ (abs)	$\frac{(LY+STLY+IBL)_5}{LY_o}$ (%)	$\frac{(LY+STLY+IBL)_5}{LY_o}$ (abs)	$\frac{(LY+STLY+IBL)_7}{LY_o}$ (%)	$\frac{(LY+STLY+IBL)_7}{LY_o}$ (abs)	Immunoblasten-maximum Kultur Tag	Immunoblasten-maximum Werte (%)	Immunoblasten-maximum Werte (abs)
1	1	PHA	5,04	0,67	1,81	0,22	--	--	6,55	1,22	23,45	2,00	--	--	5.	5,59	13
2		PWM	20,39	5,79	11,26	2,56	4,42	1,22	25,74	9,78	138,84	31,11	34,23	9,56	5.	32,57	212
3	2	PHA	0,44	--	0,75	--	0,26	--	1,05	--	1,02	--	0,72	--	7.	31,34	-
4		PWM	0,57	--	0,29	--	0,90	--	1,07	--	1,04	--	1,08		5.	49,97	-
5		PHA	2,82	0,12	--	--	0,11	0,03	2,66	0,50	--	--	2,64	0,74	7.	53,6	241
6		PWM	1,87	0,51	0,09	0,04	0,26	0,23	2,46	2,99	2,74	1,03	2,80	2,45	5.	40,3	420
7	3	PHA	4,23	4,00	0,68	0,48	--	--	11,96	11,98	13,09	9,23	--	--	3.	32,05	865
8		PWM	0,65	0,23	0,00	0,00	0,17	0,10	8,63	3,20	13,37	8,05	13,03	7,73	7.	89,29	1428
9	4	PHA	1,21	--	0,95	--	0,05x)	--	1,42	--	1,40	--	1,41	--	9.	57,14	-
10		PWM	1,35	--	1,22	--	0,57x)	--	1,41	--	1,49	--	1,42	--	9.	28,74	-
11	5	PHA	0,32	--	0,22	--	0,30	--	4,01	--	4,33	--	4,77	--	7.	74,01	-
12		PWM	0,85	--	0,37	--	0,16	--	3,89	--	4,75	--	5,09	--	7.	73,99	-
13		PHA	1,52	2,21	0,74	1,07	0,56	0,39	6,35	9,22	6,59	9,57	6,56	4,60	5.	58,32	752
14		PWM	2,07	0,93	2,27	1,93	2,15	0,91	6,64	2,99	6,51	5,54	5,24	2,21	5.	42,01	357
15	6	PHA	0,54	0,58	0,05	0,13	--	--	3,03	4,72	2,97	4,09	--	--	5.	74,36	1041
16		PWM	0,20	0,15	0,05	0,06	--	--	2,91	1,72	1,16	1,69	--	--	5.	47,39	308
17	7	PHA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-	--	-
18		PWM	0,37	0,39	0,20	0,15	--	--	2,73	3,08	2,72	2,03	--	--	5.	58,22	524
19	8	PHA	0,88	0,25	0,08	0,02	0,34	0,25	4,81	1,39	5,41	1,42	5,40	3,97	7.	65,18	913
20		PWM	0,39	0,18	0,39	0,00	0,00	0,00	4,16	1,97	5,33	3,64	4,82	2,40	5.	85,17	1065
21	9	PHA	0,97	0,30	0,70	0,24	0,65	0,19	3,89	1,46	4,10	1,41	3,83	1,15	9.	59,31	465
22		PWM	1,51	0,44	0,26	0,17	0,08	0,05x)	4,13	1,45	4,10	1,70	4,13	2,68x)	9.	81,19	1055
23	10	PHA	6,59	2,66	0,96	0,36	3,04	1,37	21,20	8,53	20,86	7,87	21,28	9,67	7.	68,96	549
24		PWM	--	--	0,84	0,26	1,38	0,35	--	--	21,83	6,59	21,84	5,49	5.	88,46	530
25	11	PHA	0,04	0,02	0,09	0,02	0,18	0,07	1,08	0,59	1,20	0,28	1,23	0,45	3.	78,50	824
26	12	PHA	0,11	0,04	0,14	0,02	0,49	0,08	1,29	0,43	1,36	0,19	1,36	0,23	3.	82,50	578
27	13	PHA	0,08	0,04	0,13	0,05	--	--	1,54	0,73	0,30	0,55	--	--	3.	80,0	720

x) Werte vom 9. Tag

Tab. 2 b) Gesamtaufstellung der Indices

Darstellung der berechneten Indices:

Erklärungen zu den Abbildungen:

Abb. 65: Hier werden die Durchschnittswerte[1] der Immunoblasten-Indices, die aus absoluten Zellzahlen der PHA- und PWM-Kulturen berechnet wurden (Tab. 2), für 6 Plasmozytompatienten, 3 Nicht-Plasmozytompatienten und 3 gesunde Probanden an 7 Kulturtagen (d) dargestellt.

Abb. 66: Hier werden die Durchschnittswerte[1] der Transformations-Indices, die aus absoluten Zellzahlen der PHA- und PWM-Kulturen berechnet wurden (Tab. 2), für 6 Plasmozytompatienten, 3 Nicht-Plasmozytompatienten und 3 gesunde Probanden an 7 Kulturtagen (d) dargestellt.

Abb. 67: Hier werden die Durchschnittswerte[1] der Rest-Lymphozyten-Indices, die aus absoluten Zellzahlen der PHA- und PWM-Kulturen berechnet wurden (Tab. 2), für 6 Plasmozytompatienten, 3 Nicht-Plasmozytompatienten und 3 gesunde Probanden an 7 Kulturtagen (d) in % (Index x 100) dargestellt.

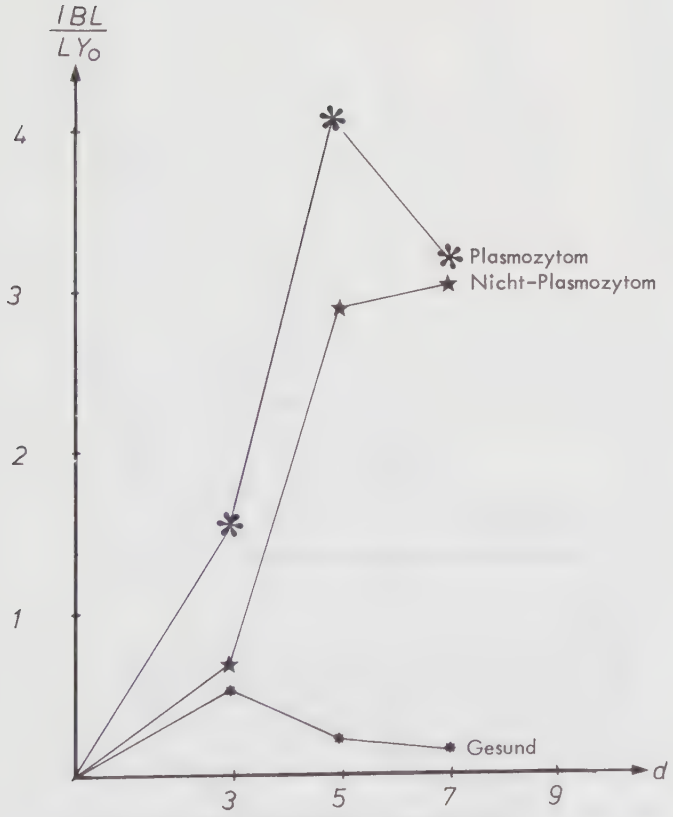
Abb. 68: Hier werden die Durchschnittswerte[1] der Gesamt-Lymphozyten-Indices, die aus absoluten Zellzahlen der PHA- und PWM-Kulturen berechnet wurden (Tab. 2), für 6 Plasmozytompatienten, 3 Nicht-Plasmozytompatienten und 3 gesunde Probanden an 7 Kulturtagen (d) in % (Index x 100) dargestellt.

Abb. 69: Hier werden die berechneten Makrophagen-Indices aus den Durchschnittswerten[1] der absoluten Zellzahlen aus PHA- und PWM-Kulturen für 6

---

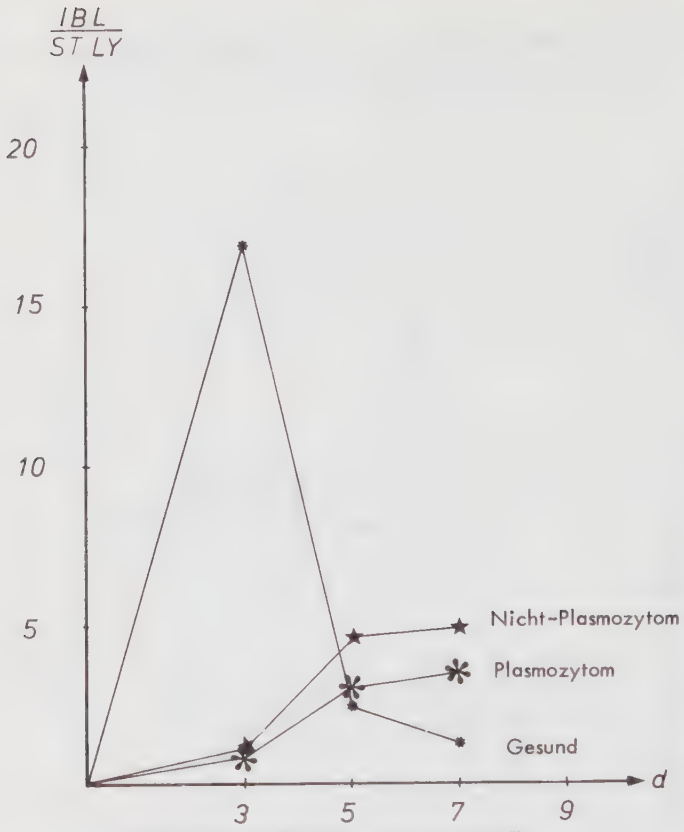
1) Arithmetisches Mittel

Plasmozytompatienten, 3 Nicht-Plasmozytompatienten und 3 gesunde Probanden an 7 Kulturtagen (d) dargestellt.



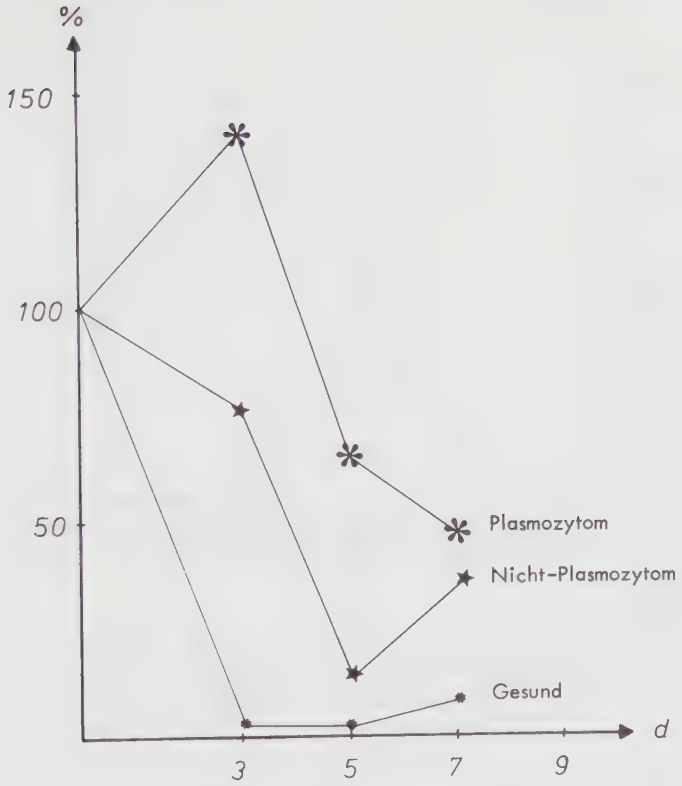
Gruppe	n	SEM = $s_{\bar{x}}$		
*	11	0,43	2,14	1,32
★	5	0,15	0,39	0,79
•	3	0,07	0,09	0,10

Abb. 65 Mittelwerte der Immunoblasten-Indices aus absoluten Zellzahlen in Versuchen mit PHA und PWM



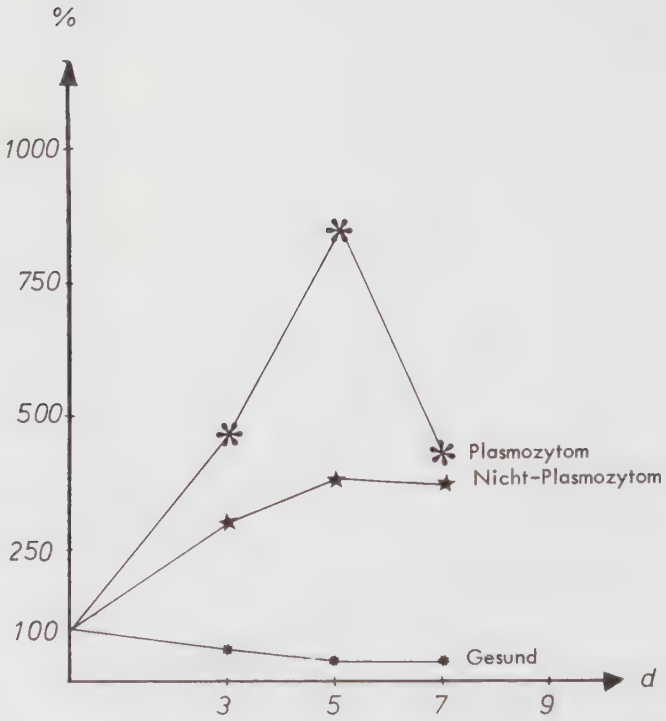
Gruppe	n	SEM = s $\bar{x}$		
*	17	0,18	0,36	0,91
★	5	0,43	1,51	0,99
•	3	3,18	1,53	0,59

Abb. 66 Mittelwerte der Transformations-Indices aus absoluten Zellzahlen in Versuchen mit PHA und PWM



Gruppe	n	SEM = s $\bar{x}$		
*	11	56	28	20
★	5	48	59	21
•	3	1	1	0,1

Abb. 67 Mittelwerte der Rest-Lymphozyten-Indices aus absoluten Zellzahlen in Versuchen mit PHA und PWM
Angaben in % (Index x100)



Gruppe	n	SEM = s $\bar{x}$		
*	11	117	279	144
★	5	142	154	127
•	3	9	11	11

Abb. 68 Mittelwerte der lymphatischen Gesamt-Indices aus absoluten Zellzahlen in Versuchen mit PHA und PWM
Angaben in % (Index x100)

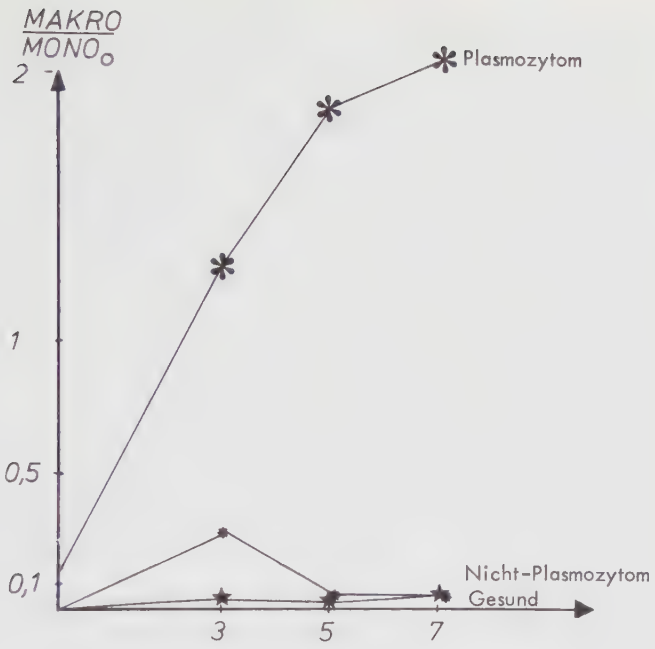


Abb. 69 Makrophagen-Indices aus mittleren absoluten Zelizahlen in Versuchen mit PHA+PWM. Standardabweichung siehe Tab. 28-40

Es ergaben sich wenig Mitosen (1,3 °/₀₀).

Mitosephase Versuch Nr.	(P)	(fM)	(sM)	(A)	(T)	(R)	
4 (3.d)	1	1	-	-	-	-	
9 (3.d)	-	1	-	-	-	-	
10 (3.d)	3	2	-	1	-	-	
11 (3.d)	-	-	1	-	-	-	
12 (3.d)	1	-	-	-	-	-	
14 (5.d)	-	1	-	-	-	-	
19 (3.d)	1	-	1	-	-	-	
22 (3.d)	1	-	-	-	-	-	
23 (3.d)	-	-	2	1	-	-	
24 (3.d)	-	1	-	-	-	-	
7 (5.d)	-	-	1	-	-	-	
8 (3.d)	1	2	-	-	-	-	
15 (3.d)	2	1	1	-	-	-	
18 (3.d)	-	2	-	-	-	-	
25 (3.d)	2	-	1	-	-	-	
26 (3.d)	1	-	-	1	-	-	
27 (3.d)	2	1	-	-	-	-	
Summe	15	12	7	3	-	-	= 37

1 mehrkerniger Immunoblast im Versuch Nr. 8 (3.d)
9 (3.d)
10 (9.d)

Tab. 3 Aufstellung aller beobachteten Mitosen
(auf 26772 Immunoblasten)

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Auswertung war bei 26 von 27 angelegten Kulturen möglich. 1 'Plasmozytom'-Kultur mit PHA-Zusatz degenerierte. Von 270 Proben, die an 135 Kulturtagen entnommen wurden, konnten 206 Präparate für 103 Kulturtage ausgezählt werden. (An jedem Kulturtag wurden jeweils 2 Präparate angefertigt.) An 32 Kulturtagen waren keine oder für eine Auswertung zu wenige intakte Zellen in den Ausstrichen zu finden. Dies betraf meist die 9. Kulturtage. Es wurde versucht, etwa 1000 Zellen pro Präparat auszuzählen. In den Originalausstrichen bereitete dies meist wenig Schwierigkeiten, an späten Kulturtagen konnten manchmal nur 200 Zellen pro Ausstrich gefunden werden. Insgesamt wurden 97524 Zellen differenziert.

Bei 21 Versuchen (Pat. Nr. 1, 2, 3, 5, 6, 7) wurden absolute Zellzählungen durchgeführt. Um die Genauigkeit zu erhöhen, wurden bei 6 Versuchen mit 3 Plasmozytompatienten (Nr. 5, 6, 7) die Mittelwerte aus je 4 getrennten Zählungen verwendet.

Bei der morphologischen Abgrenzung der stimulierten Lymphozyten von den Immunoblasten erwiesen sich die Kernkörperchen der Immunoblasten außer der Zell- und Kerngröße als zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal, weil Kernkörperchen erst in einer späteren Transformationsphase und nie bei Zellen vorkamen, die nach der Größe noch eindeutig zu den stimulierten Lymphozyten gerechnet werden konnten. Eine Vakuolisation wurde ebenfalls (außer bei Makrophagen) nur bei Immunoblasten beobachtet.

Die Originalausstriche zeigten ähnliche Tendenzen wie die Differential-Blutbilder des gleichen Tages. Seltene Zellen, wie stimulierte Lymphozyten, Immunoblasten und Makrophagen erschienen nur in den Originalausstrichen. Stimulierte Lymphozyten fanden sich in allen 3 Patientengruppen, Immunoblasten nur bei 3 Plasmozytompatienten (Nr. 2, 5, 6), die auch gleichzeitig die meisten stimulierten Lymphozyten zeigten.
Monozyten konnten in allen 3 Gruppen in den Originalausstrichen gefunden werden. Die Plasmozytompatienten zeigten im Mittel geringere Monozytenzahlen als die Nicht-Plasmozytompatienten (Abb. 55 - 64). Bei einem Plasmozytompatienten (Nr. 5) fanden sich im Gegensatz zum Diff.-Blutbild keine Monozyten in den Originalpräparaten. Im Verlauf der Kultur traten jedoch einige Makrophagen auf (Abb. 23/24, 25 - 28).
Makrophagen wurden vereinzelt und nur bei Plasmozytompatienten im Originalausstrich beobachtet (Pat. Nr. 1, 6, 7).
Die Lymphozyten-Ausgangszahlen waren bei 3 Plasmozytompatienten (Nr. 2, 4, 6) erhöht, bei 2 Patienten erniedrigt (Nr. 5 und 3) und bei einem Patienten extrem erniedrigt (Nr. 1).
In der Gruppe der Nicht-Plasmozytompatienten hatte ein Patient (Nr. 10) sehr niedrige Lymphozytenzahlen. Die Gesunden zeigten alle hohe Lymphozytenausgangszahlen.

Am 3. Kulturtag waren die Monozyten regelmäßig verschwunden, während Makrophagen meist ab diesem Tag erschienen. Der Plasmozytompatient Nr. 1 zeigte eine extrem starke Entwicklung von Makrophagen (Abb. 7 - 10; Tab. 4/5, siehe auch unter "Therapieeinfluß"). Die Granulozytenzahlen gehen bei diesem Patienten weniger stark zurück, als bei den anderen Patienten, wo die Granulozyten bis auf wenige Eosinophile stark reduziert wurden.
Alle auswertbaren Kulturen zeigten eine Stimulation der Lymphozyten, die jedoch in den einzelnen Patientengruppen

stark unterschiedlich verlief, was sich in abweichenden IBL-, Transf.-Indices, Rest-Lymphozyten-Indices und lymphatischen Gesamt-Indices ausdrückte (Tab. 2) (Abb. 65 - 68).

Erhöhte IBL-Indices von über 4 ergaben sich bei 3 Plasmozytompatienten (Nr. 1 (PWM) in %, Nr. 5 (PWM), Nr. 3 (PHA)), beide absolut, während die gesunden Probanden einen Index von maximal 1,3 (Nr. 13 in %) zeigten und die Nicht-Plasmozytompatienten maximal 2,9 (Nr. 10 in %). Dies bedeutet, daß sich bei 'Plasmozytom' erheblich mehr und bei 'Nicht-Plasmozytom' im Verhältnis zu den Ausgangslymphozyten mehr Immunoblasten entwickelten als bei den Gesunden.
Erniedrigte IBL-Indices konnten wir bei 2 Plasmozytompatienten beobachten (Nr. 2, 3).
Die Nicht-Plasmozytompatienten unterschieden sich mit ihren IBL-Indices aus absoluten Zahlen an diesem Tag noch nicht wesentlich von den Gesunden, sieht man von einer leichten Erhöhung ab.
Die IBL-Indices aus Zellzahlen in % waren meist höher als die IBL aus absoluten Zahlen, was auf die starke Veränderung der Granulozytenzahlen zurückzuführen ist.
Ganz anders präsentiert sich der Transformations-Index (Abb. 66). Hier ergaben sich bei Gesunden bis 10fach höhere Werte als die höchsten Werte bei Plasmozytompatienten und Nicht-Plasmozytompatienten gleichermaßen. Dies bedeutet, daß sich bei Plasmozytom und Nicht-Plasmozytom erheblich mehr stimulierte Lymphozyten als Immunoblasten in den Kulturen befanden.
Der Rest-Lymphozyten-Index (Abb. 67) ist bei den Gesunden extrem niedrig (bis 0,02 bei Patient Nr. 11), bei den Nicht-Plasmozytompatienten mindestens zehnmal höher mit einem Höchstwert von 6,5 (Pat.Nr. 10 in %) und bei den Plasmozytompatienten am stärksten erhöht. Hier errechneten wir einen Höchstwert von 20,3 (Pat.Nr. 1 in %). Die niedrigsten Werte ermittelten wir mit 0,12 (Pat.Nr.2 absolut(PHA)),0,15 (Pat.Nr.6 ab-

solut (PWM) und 0,23 (Pat.Nr. 3 absolut (PWM). Dies bedeutet, daß bei 'Nicht-Plasmozytom' und verstärkt bei 'Plasmozytom' mehr Lymphozyten nicht am Transformationsgeschehen teilnahmen. Auch bei diesem Index ergaben sich mit den Zellzahlen in % meist höhere Werte.

Der Lymphatische Gesamt-Index (Abb. 68) ist bei 5 Plasmozytompatienten (Nr. 1, 5, 3, 6, 7) mit Werten bis 9,6 (absolut) stark erhöht und bei 2 Plasmozytompatienten (Nr. 2, 4) etwa normal im Vergleich zu den Gesunden, die Werte etwa zwischen 0,5 (absolut) und 1,5 (in %) zeigten.
Die Nicht-Plasmozytompatienten zeigten erhöhte Werte (etwa 4 in % und 1,5 absolut) bis auf einen Patienten (Nr. 10), der in der Nähe des Höchstwertes bei Plasmozytom kam (21,2 in %).
Diese Ergebnisse bedeuten, daß sich die lymphatischen Zellen insgesamt bei 'Plasmozytom' am stärksten, aber auch bei einem Patienten der Nicht-Plasmozytom-Gruppe, der unter einer Retikulose der Haut litt und auch in gewissem Maße bei den anderen Patienten der Gruppe Nicht-Plasmozytom gegenüber den Gesunden stark vermehrten.

Die Kulturen der gesunden Probanden zeigten bereits am 3. Tag maximale Immunoblastenzahlen, die bei den anderen Gruppen später, am 5., 7. oder 9. Tag, auftraten (Abb. 55 - 64).
Die PHA-Kultur von nur einem Plasmozytompatienten (Nr. 3) ergab ein Immunoblasten-Maximum am 3. Tag (Abb. 17/19).
Mitosen wurden vereinzelt ausschließlich am 3. Tag gefunden (Tab. 3). Es ergaben sich 37 Mitosen auf 26772 gezählte Immunoblasten (= 1,3 ‰). 15 Mitosen wurden in PWM-Kulturen und 22 Mitosen in PHA-Kulturen gesehen.

Je ein mehrkerniger Immunoblast wurde bei einem Nicht-Plasmozytompatienten (Nr. 8) unter PWM und einem Plasmozytompatienten (Nr. 3) unter PHA und unter PWM gefunden.

Der 5. Kulturtag

Während sich bei den Gesunden schon wieder eine Verminderung der Immunoblastenzahlen mit einer Vermehrung der den stimulierten Lymphozyten zugerechneten Zellen vollzog, jedoch noch ohne eine Erhöhung der Zahl der kleinen Lymphozyten, steigerten sich die Immunoblastenzahlen der Plasmozytompatienten und auch die der Nicht-Plasmozytompatienten noch erheblich. Hierüber gibt der IBL-Index mit dem Transformations-Index Auskunft (Tab. 2, Abb. 65/66). Während die IBL-Indices der Gruppe 'Nicht-Plasmozytom' am 3. Tag noch in der Nähe der Gesunden gelegen hatten, folgten sie nun den steil ansteigenden Werten der Plasmozytompatienten. Die Transformations-Indices lagen nun ziemlich beieinander, da die Immunoblasten-Zahlen bei den Gesunden stark abfielen, und sie sich bei den anderen Gruppen weiter steigerten. Nur ein Plasmozytompatient (Nr. 6 (PHA)) erreichte an diesem Tag einen Wert (21,7) des Blasten-Indexes, der dem der Gesunden am 3. Tag entsprach. 3 Plasmozytompatienten erreichten Werte, die unter denen der Gesunden vom gleichen Tag lagen (Nr. 2 (PHA)), Nr. 4 (PHA und PWM), Nr. 3 (PHA), Nr. 2 (PWM)). Die übrigen Plasmozytompatienten zeigten den Gesunden vom gleichen Tag etwa entsprechende Werte. Die Nicht-Plasmozytompatienten zeigten ähnliche Werte zu den Gesunden in den PHA-Kulturen, jedoch höhere Werte in den PWM-Kulturen. Ein Patient (Nr. 10) erreichte in seiner PWM-Kultur einen Wert, den ein Gesunder am 3. Tag zeigte. Der Rest-Lymphozyten-Index (Abb. 67) ergab bei den Gesunden weiterhin sehr niedrige Werte, während die Plasmozytompatienten wie auch die Nicht-Plasmozytompatienten einen Abfall zeigten.

Der Lymphatische-Gesamt-Index (Abb. 68) ergab bei Gesunden in % etwa gleichbleibende Werte, absolut niedrigere Werte als am 3. Tag. Die Plasmozytompatienten zeigten im Mittel höhere Werte als am 3. Tag. Bei 3 Patienten ergaben sich

ausgeprägt höhere Werte (Nr. 1 (PWM), Nr. 5 (PWM), Nr. 3 (PWM)).
Die Blutproben von Nicht-Plasmozytompatienten zeigten etwa gleichbleibende und bei Pokeweed erhöhte Werte. Der Unterschied zwischen PWM und PHA war jedoch nicht signifikant (Tab. 1).
In 9 Versuchen (1, 2, 4, 6, 13, 14, 15, 16, 18) mit Blut von Plasmozytompatienten sahen wir am 5. Tag das Immunoblastenmaximum und in 2 Versuchen mit Nicht-Plasmozytompatienten, während die Gesunden dieses Maximum ja schon am 3. Tag gezeigt hatten.

Der 7. Kulturtag
Während sich bei den gesunden Probanden die Entwicklung aus den Immunoblasten über die stimulierten Lymphozyten in die kleinen Lymphozyten verstärkte (Abb. 63/64), war diese Entwicklung bei den Plasmozytompatienten nicht zu beobachten (Abb. 55 - 58). Die Nicht-Plasmozytompatienten hingegen zeigten zwar eine erhöhte Zahl von kleinen Lymphozyten unter PHA, jedoch verbunden mit dem Maximum der Immunoblastenzahlen (Abb. 59 - 62).
Unter PWM zeigten die Plasmozytompatienten eine ganz leichte Erhöhung der Lymphozytenzahlen, die die Nicht-Plasmozytompatienten jedoch nicht zeigten. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Tab. 1) ergab eine Signifikanz für den Anstieg der kleinen Lymphozyten bei 'Gesund' und 'Nicht-Plasmozytom' an späten Kulturtagen (7./9. Tag).Bei 'Plasmozytom' fehlte diese Signifikanz.
Für die Immunoblasten-Indices ergaben sich extreme Unterschiede für 'Plasmozytom' und 'Nicht-Plasmozytom' einerseits und 'Gesund' andererseits (Abb. 65). Der IBL-Index ergab für 2 Plasmozytompatienten stark erhöhte Werte (Nr. 1, 3) und erhöhte Werte für 1 Plasmozytompatienten (Nr. 5).
Für die Nicht-Plasmozytompatienten errechneten sich durchweg erhöhte IBL-Indices im Vergleich zu den Gesunden und bei einem Patienten (Nr. 10) ergaben sich stark erhöhte Werte, die denen bei 'Plasmozytom' gleichkamen.
Das verzögerte Erreichen der Höhepunkte der Immunoblastenzahlen drückte sich bei den Plasmozytompatienten auch in

erhöhten Werten für den Transformations-Index (Abb. 66) aus. Ein Patient (Nr. 2) zeigte in beiden Versuchsserien ein Transf.-Index-Maximum, d.h. ein Höchstmaß an Immunoblasten gegenüber den stimulierten Lymphozyten, am 5. Tag in den Versuchen mit PWM. Alle übrigen Patienten wiesen am 7. Tag noch eine Steigerung auf.
Von den Nicht-Plasmozytompatienten zeigten 2 Patienten (Nr. 8, 9) hier ihre Höhepunkte der Transf.-Indices. Ein Patient (Nr. 10) zeigte wieder einen geringeren Wert als am 5. Tag. Dieser Wert ist jedoch wie alle anderen Werte im Vergleich zu den Gesunden erhöht.
Nur für einen Plasmozytompatienten (Nr. 3) errechnete sich ein Transf.-Index, der mit dem eines gesunden Probanden am 3. Tag zu vergleichen war (Nr. 13). Der Anstieg der Lymphozytenzahlen bei den Gesunden schlug sich in einem erhöhten Rest-Lymphozytenindex (Abb. 67) im Vergleich zum 5. Tag nieder, der bei den Nicht-Plasmozytompatienten ebenfalls vorhanden war und bei den Plasmozytompatienten nur bei einem Patienten errechnet wurde (Nr. 2).
Der Lymphatische Gesamtindex (Abb. 68) ergab bei den Plasmozytompatienten nur bei 2 Patienten (Nr. 2, 4) Werte, die mit denen der Gesunden vergleichbar waren.
Die übrigen Plasmozytompatienten wie auch die Nicht-Plasmozytompatienten zeigten deutlich erhöhte Werte, wobei sich für 2 Plasmozytompatienten (Nr. 1, 3) und einen Nicht-Plasmozytompatienten (Nr. 10) ähnliche, extrem hohe Werte errechneten.

Das Maximum der Immunoblastenzahlen (IBL_{max}, Tab. 3) wurde bei den gesunden Probanden immer am 3. Tag gefunden, während bei Plasmozytom das Maximum nur in einem Versuch (Pat.Nr. 3 (PHA)) am 3. Tag, bei 9 Versuchen am 5. Tag (Pat.Nr. 3, 2 (PWM), 2 (PWM), 5, 6, 7 (PWM)) bei 5 Versuchen am 7. Tag (Pat.Nr. 2 (PHA), 2 (PHA), 5, 3 (PWM)) und bei einem Patienten (Nr. 4) erst am 9. Tag lag.

Die Nicht-Plasmozytompatienten zeigten ebenfalls erst spät ein Maximum der Immunoblastenzahlen. Bei einem Patienten ergab sich dieses Maximum am 5. Tag (Nr. 10), bei einem Patienten am 7. Tag (Nr. 8) und bei einem Patienten am 9. Tag (Nr. 9).
Die dazugehörigen Immunoblastenzahlen lagen bei den Gesunden bei etwa 80 %, was bei den Nicht-Plasmozytompatienten in den PWM-Versuchen ebenfalls erreicht wurde, jedoch nicht in den PHA-Versuchen, in denen sich etwa 65 % Immunoblasten entwickelten. Diesen Unterschied zwischen PHA- und PWM-Versuchen zeigten auch 3 Plasmozytompatienten (Nr. 1, 2, 3). Für diese Befunde konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen PHA und PWM festgestellt werden (Tab. 1).
Im Vergleich zu den Gesunden ergaben sich in 13 Versuchen (Pat. Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) erniedrigte Werte, wobei sich in einer 'Plasmozytom'-Kultur unter PHA weniger als 10 % Immunoblasten entwickelten (Pat. Nr. 1).

Die Anzahl der Makrophagen erreichte bei den Plasmozytompatienten im Mittel unter PHA ihren Höhepunkt am 5. Tag, unter PWM am 7. Tag (Abb. 55 - 58), während die Nicht-Plasmozytompatienten ihn am 7. Tag unter PHA und am 9. Tag unter PWM (Abb. 59 - 62) und die Gesunden ihn eher am 3. Tag erreichten (Abb. 63/64), wobei hier die Höhepunkte nicht sehr ausgeprägt waren.
Die Entwicklung von Makrophagen war bei den Plasmozytompatienten am stärksten. Dies können wir aus dem Makrophagen-Index (Abb. 69) ersehen. Auffällig ist hier im Gegensatz zu den anderen Indices das nahe Beieinanderliegen der Kurven für 'Gesund' und 'Nicht-Plasmozytom'.
Bei einem Plasmozytompatienten (Nr. 1, Abb. 7 - 10) entstanden am 5./7. Tag überaus viele Makrophagen, während sich auch Immunoblasten entwickelten, die stark vakuolisiert waren.

Die monozytären Elemente vermehrten sich um mehr als das 6fache in absoluten Zellzahlen unter PWM bis zum 7. Tag, wobei zu fragen bleibt, ob sich hier auch Immunoblasten oder Segmentkernige umwandelten.

Therapieeinfluß auf den Kulturablauf

1. Alkeran®

Die im Abstand von einem Jahr ausgelegten Kulturen eines Patienten (Nr. 2) zeigten nach einem Jahr eine bessere Immunoblastenbildung bei PHA-Zusatz (Abb. 11 - 16). Der andere Patient (Nr. 5) hatte nach einem Jahr, während einer Alkeran-Pause eine verstärkte Stimulation in den PHA-Kulturen (Abb. 23 - 28).

2. Endoxan®/Stilbamidin®

Der mit Endoxan® behandelte Plasmozytompatient (Nr. 4) zeigte eine extrem schlechte und verspätete Transformation mit erhöhtem Rest-Lymphozyten-Index, besaß aber einen normalen lymphatischen Gesamt-Index (Tab. 2, Abb. 21/22). Unter Behandlung mit Stilbamidin®ergab sich eine bessere Stimulation unter PHA-als unter PWM-Zusatz (Pat. Nr. 6).

3. Ultracorten®

Der mit Ultracorten® behandelte Plasmozytompatient (Nr. 1) zeigte die auffälligsten Kulturverläufe (Abb. 7 - 10): Extrem geringe Lymphozytenzahlen im Originalpräparat, im Verhältnis dazu eine sehr gute Stimulation und Transformation unter PWM, was der Transformationsindex ausdrückte und ein extrem hoher Rest-Lymphozyten-Index und lymphatischer Gesamt-Index unter PWM-Zusatz (Tab. 2).

V. Diskussion

1. Unterschiede des Ausgangsmaterials (Leukozytenkonzentrat) von 3 gesunden Probanden, von 3 nicht an Plasmozytom erkrankten Patienten mit einer Stimulation der Immunabwehr und von 6 γ-und 1 ß-Plasmozytompatienten im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen.

JORKE (1963) fand im Blut Gesunder 4 - 5 % stimulierte Lymphozyten, ZACHARSKI (1971) bis 20 % der Lymphozyten als lymphoide und mittelgroße Lymphozyten. Diesen Werten entsprechen unsere gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen Anteil von 11 % der Lymphozyten in den Originalausstrichen der Leukozytenkonzentrate (Abb. 63, Tab. 37) und unseren Nicht-Plasmozytompatienten mit einem Anteil von 8,3 % (Abb. 59/60, Tab. 32). Bei unseren Plasmozytompatienten liegt der Anteil der stimulierten Lymphozyten an den lymphatischen Zellen mit durchschnittlich 17,8 % höher, wobei der Anteil bei einem Patienten (Nr. 2) sogar 77,2 % ausmacht (Abb. 55/56 und Abb. 13/14).
Nur bei Plasmozytompatienten beobachten wir das Auftreten von Immunoblasten (0 - 10,7 %) in den Originalausstrichen (Abb. 70, Abb. 13 - 16, 23/24, 29 - 32). Dieser pathologische Befund ist bisher noch nicht beschrieben worden. Die Möglichkeit, daß es sich bei diesen Immunoblasten morphologisch um in das Blut übergetretene Zellen des entarteten Zellklons im Knochenmark des gleichen Patienten handeln könnte, schlossen wir durch Knochenmarkausstriche aus (Abb. 71).

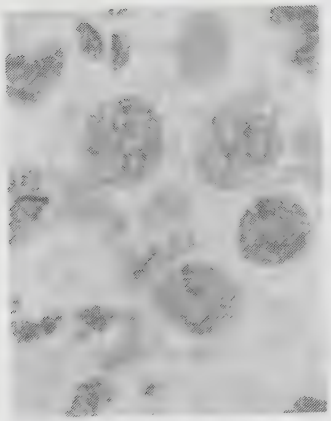


Abb. 70 Immunoblasten im Originalausstrich d.Blutes
Patient: E.N. - Plasmozytom

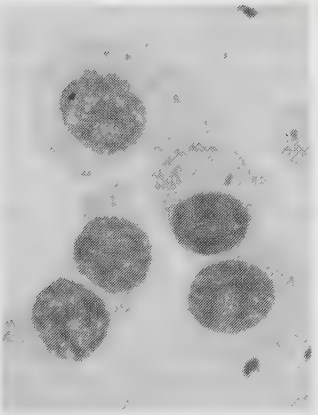


Abb. 71 Plasmozytomzellen im Knochenmark
Phagozytose eines Erythrozyten
Patient: E.N. - Plasmozytom

SNAPPER und KAHN (1971) gaben für 20 - 60 % der Plasmozytompatienten das Auftreten von Plasmazellen im Blut an, LUDIN (1969) 1 - 6 % der Leukozyten im Blutausstrich Plasmozytomkranker. Plasmazellen konnten wir weder in den Blutausstrichen noch in den Leukozytenkonzentraten endecken. Wenn stimulierte Lymphozyten und Immunoblasten vorkommen, was nur bei den Plasmozytompatienten beobachtet wird, können sie im Differentialblutbild nicht gesehen werden. Die Anreicherung von kernhaltigen Zellen im Leukozytenkonzentrat bietet somit die Gelegenheit, seltener im Blut vorkommende Zellen eher zu Gesicht zu bekommen, als in einem normalen Blutausstrich (KLIMA,et. al. (1964).
Die Lymphozytenprozentzahlen der Plasmozytompatienten zeigen in den Originalpräparaten wie auch in den Blutbildern ein uneinheitliches Bild. Sie reichen von einer Lymphozy-

tose (Abb. 11/12) bis zur extremen Lymphopenie (Abb. 7/8). Die mittleren Lymphozytenwerte in % (Abb. 55 - 56, Tab. 28) entsprechen deswegen den normalen Lymphozytenprozentzahlen (Tab. 42 des Anhanges).
Berechnet man jedoch die absoluten Zellzahlen der Lymphozyten in den Originalausstrichen, ergibt sich ein völlig anderes Bild: Bei den Plasmozytompatienten sind die Werte am niedrigsten (Abb. 57/58; siehe auch Blutbilder Seite 19-24).

Während die Monozytenprozentwerte der Gesunden im Originalausstrich (4,5) den Normalwerten entsprechen (Tab. 42), sind die der Nicht-Plasmozytompatienten (15/9 - 19,3) im Gegensatz zu den Blutbildern stärker erhöht. Dagegen sind bei den Plasmozytompatienten die Monozytenwerte in den Blutbildern (7,9/2 - 17) im Mittel stärker erhöht als in den Leukozytenkonzentraten (5,5/10 - 26,8). Nur 1 Plasmozytompatient (Nr. 6) zeigt hier eine Monozytose (Abb. 29/30). Eine enge Beziehung der Plasmazellvermehrung und einer Vermehrung der Monozyten, wie sie nach dem Auffinden von Lysozymen neben Bence-Jones-Proteinen postuliert wurde (Übersicht: SNAPPER und KAHN 1971), bestätigt sich hier nicht.
Makrophagen können wir nur vereinzelt in Originalpräparaten von Plasmozytompatienten finden. Sie kommen im normalen Blutbild nicht vor (MEURET 1974), sondern nur im Blut von Patienten mit einer chronischen Stimulation des Retikulo-Endothelialen-Systems (LESSIN et al. 1972).

2. Unterschiede im Kulturablauf unter PHA-und PWM-Stimulation zwischen Leukozytenkonzentraten von Gesunden, Patienten mit einer Stimulation der Immunabwehr (Nicht-Plasmozytom) und Plasmozytom-Patienten und ein Vergleich zu anderen Veröffentlichungen.

Der Kulturverlauf bis zum dritten Tag ist in allen drei Gruppen gekennzeichnet durch die Abnahme der Granulozytenzahlen. Dies entspricht den Untersuchungen von ASTALDI (1964), AMBS (1969), LING/KAY (1975), MONTAG (1974) u.a. Nur bei einzelnen Plasmozytompatienten geht ein großer Teil der Granulozyten erst nach dem 3. Kulturtag zugrunde (Abb. 13/14), was bisher noch nicht beschrieben worden ist.
Eine Stimulation der Lymphozyten wurde von uns zwar in unterschiedlicher Stärke aber in allen Kulturen beobachtet. Das von uns bei den Gesunden am 3. Tag angetroffene Transformationsmaximum (= Maximum der Immunoblastenzahlen in %) entspricht den Veröffentlichungen von HEINE 1967, JONES und MCFARLANE 1975, MONTAG 1974 und LING and KAY 1975. Dieses Maximum stimmt in unseren Versuchen auch mit dem Höhepunkt der absoluten Zahl der Immunoblasten überein (Abb. 64). Die für Normalpersonen angegebene Transformation von etwa 70 % Immunoblasten bei Stimulation durch PHA wird von unseren gesunden Probanden sogar noch übertroffen (Abb. 63). Die Nicht-Plasmozytompatienten erreichen unter PHA am 7. Tag oder später durchschnittlich 64 % Immunoblasten.
Die Transformationsraten in PWM-Kulturen werden mit etwa 40 - 50 % geringer angegeben (TREPEL 1976). DOUGLAS (1969) erreichte nur etwa halb so viel Antwort auf PWM als auf PHA. ERIDANI (1969) fand ebenfalls mit Vollblut im Mittel 55 % Immunoblasten in PWM-Kulturen gegen 70 % in PHA-Kulturen. Die Autoren, die als Methode DNA markieren, erreichen nur 1/3 Antwort aus PWM gegen PHA (RÜHL 1975, COURTET 1976).
MONTAG (1974) fand in PWM-Kulturen bei Normalpersonen die maximale Immunoblastenzahlen von im Mittel 67,2% erst am 7. Kulturtag, wobei die Zellen einen größeren Kerndurchmesser als unter PHA entwickelten. Unsere Nicht-Plasmozytompatienten erreichen ebenfalls erst am 7. Tag unter PWM

ihr Immunoblastenmaximum von durchschnittlich 84 %, wobei wir bestätigen können, daß diese Zellen und ihre Kerne größer werden als in den PHA-Kulturen.
Nach DOUGLAS et al.(1967) wird das endoplasmatische Retikulum in den IBL unter PWM stärker entwickelt, als unter PHA. Daraus wird abgeleitet, daß PWM die Entwicklung von Plasmazellen induziert (DOUGLAS und FUDENBERG 1969). Nach morphologischen Kriterien konnten wir keine Plasmazellen finden. Vereinzelt konnten Plasmazellen mit unserer Methode in Blutkulturen gefunden werden wie z.B. bei einer Monoblastenleukämie (BOLL pers. Mitteilung II - Abb. 72).

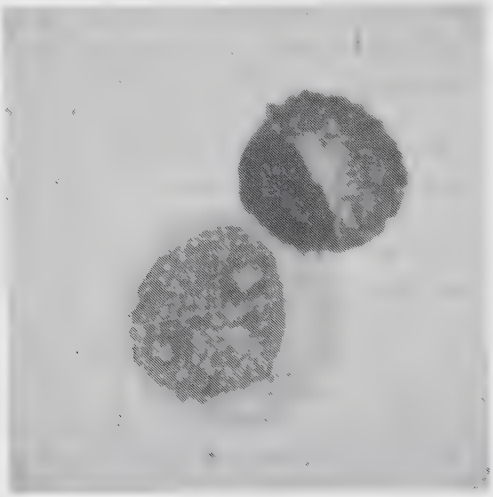


Abb. 72 Plasmazelle und kleiner Immunoblast in einer Blutkultur (ohne Mitogen-Zusatz) am 3. Tag
Pat. H.D. - Monoblastenleukämie

MELLSTEDT et al. (1973) und JONES and MCFARLANE (1975) fanden eine zu Gesunden unterschiedliche Stimulation auf

PHA und PWM bei Plasmozytom. Die PWM-Antwort war bei Paraproteinämien etwa doppelt so stark wie die erniedrigte PHA-Antwort, jedoch noch niedriger wie die PHA-Antwort der Gesunden. Dies entspricht dem erhöhten Anteil der B-Lymphozyten bei Plasmozytom von 40 - 65 % im Gegensatz zu 30 % bei Gesunden.
Unsere Plasmozytompatienten weisen auch eine stärkere Stimulation mit PWM als mit PHA auf, die aber nicht signifikant ist (Tab. 1, Abb. 55/56).

3. Zeitliche Unterschiede im Kulturablauf mit PHA und PWM

Am 3. Kulturtag ist das Transformationsmaximum bei Plasmozytom mit PHA wie PWM noch nicht erreicht (Abb. 57, 58). Legt man die IBL-Prozentzahlen zugrunde, vermehren sich die IBL häufig bis zum 7. Kulturtag (Tab 2, Abb. 55, 56). Bei PWM kommt es auch bei Verrechnung der Absolut-Werte zu einer weiteren Steigerung bis zum 7. Kulturtag (Abb. 58), während mit PHA das Stimulations-Maximum bereits überschritten ist (Abb. 57).
Bei DOUGLAS et al. (1969) zeigten mit Glaswolle von Segmentkernigen und Monozyten getrennte Lymphozyten eine verspätete ^{14}C-Thymidin Inkorporation unter PHA bei Plasmozytom, wobei die Spitzenwerte am 7. Tag mit denen der Kontrollgruppe am 3. Tag vergleichbar waren. Unter PWM-Stimulation wurde eine etwas niedrigere Immunantwort bei Plasmozytom am 3. Tag ermittelt, jedoch eine unterschiedliche Antwort an späteren Kulturtagen, die die Kontrollen teils stark übertrafen, teils ihnen entsprachen.

Bei Anwendung der Methode der radioaktiven DNA-Synthese-Markierung und ihre quantitative Darstellung (counts per minute) (CAMPBELL et al. 1973, MELLSTEDT et al. 1973, JONES and MCFARLANE 1975, DOUGLAS et al. 1969) wird aus der weiteren Zunahme der Impulse auf eine weitere Vermehrung der Immunoblasten in der Kultur geschlossen. Auch unsere Relativwerte zeigen bei Plasmozytom (Abb. 55) eine geringere IBL Prozentzahl am 7. Kulturtag als die Mittelwerte der Gesunden am 3. Kulturtag (Abb. 63). Erst durch

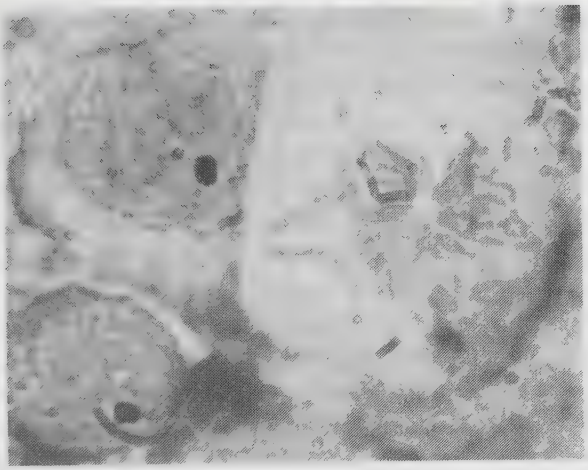
Verrechnung mit der Absolutzählung ergibt sich beim Plasmozytom eine Immunoblastenmenge am 5. Kulturtag, die von den Gesunden schon am 3. Kulturtag erreicht wird (Abb. 57/58, 64), entsprechend den Ergebnissen bei DOUGLAS (1969).

4. Quantitative Transformationsleistung

Um die Transformationsleistung zu bewerten, muß die Menge der in Kultur gesetzten Lymphozyten berücksichtigt werden. Dies haben wir als Immunoblasten-Index ausgedrückt. Die Zahl der in dem Ausgangskulturansatz vorhandenen Lymphozyten bestimmen zusammen mit der Zahl der aus ihnen entstandenen Immunoblasten diesen Index. Hier ergeben sich auffällig unterschiedliche Werte für unsere 3 untersuchten Patienten- oder Personen-Gruppen (Tab. 2, Abb. 65). Die Plasmozytompatienten zeigen auch in absoluten Zell-Zahlen im Gegensatz zu den gesunden Probanden eine äußerst starke Vermehrung der Immunoblasten. Dies steht nun scheinbar im Gegensatz zu den eben ausgeführten Ergebnissen mit Prozentzahlen und denen anderer Autoren (s.o.). Am 3. Kulturtag enthielten in der Tat die Proben aus den Kulturen von gesunden Probanden absolut mehr Immunoblasten als die von Plasmozytompatienten. Die Immunoblasten in den Kulturen der Plasmozytompatienten stellen jedoch eine größere Transformationsleistung der wenigen in Kultur gesetzten Lymphozyten dar. Daraus ergibt sich ein höherer Transformationsindex. Die Patienten mit einer Stimulierung der Immunabwehr der Gruppe 'Nicht-Plasmozytom' zeigen ein zwar etwas schwächeres aber der Gruppe 'Plasmozytom' auffallend ähnliches Verhalten des IBL-Indexes (Abb. 65).

Analog dazu fanden sich Mitosen meist in den Kulturen, die einen hohen Transformationsindex aufwiesen (Tab. 3, Abb. 72). Die gefundenen Mitosezahlen scheinen jedoch zu gering zu sein. Möglicherweise sind die Mitosen schon am 1. und 2. Kulturtag abgelaufen.

IBL



STLY

Immunoblast in Anaphase (mit Chromosomenaberration)

Abb. 72 Pat.: E.N.-Plasmozytom; Kultur: PWM-3.d

Einen weiteren Unterschied zwischen den Gesunden einerseits und den Plasmozytom- und Nicht-Plasmozytom-Patienten andererseits entdecken wir bei einem Vergleich der Immunoblastenzahlen mit den Zahlen der stimulierten Lymphozyten vom gleichen Tag. Dieser Vergleich, den der Transformations-Index (Tab. 2, Abb. 66) ausdrückt, macht uns auf die schnelle und vollständige Umwandlung der Lymphozyten bzw. der stimulierten Lymphozyten in Immunoblasten bei den gesunden Probanden aufmerksam. Bei 'Plasmozytom' am stärksten aber auch bei 'Nicht-Plasmozytom' sistiert die Transformation zum großen Teil bei den stimulierten Lymphozyten.

5. Unterschiede der Lymphozytenzahlen im Kulturablauf

Im Gegensatz zu den auffällig großen Immunoblasten wurden die kleinen Lymphozyten in Kulturversuchen bisher weniger beachtet. Mittels des Rest-Lymphozyten-Indexes stellen wir nun die kleinen Lymphozyten ins Verhältnis zu den Ausgangs-Lymphozytenzahlen an den Kulturtagen dar (Tab. 2, Abb. 67). Die Zahl der kleinen Lymphozyten sinkt beim Plasmozytom nicht nur weniger und langsamer ab, sondern sie steigt sogar am 3. Kulturtag bei PHA-Zusatz um fast 50 % an (Abb.

57/58). Ein methodischer Fehler muß auch in Erwägung gezogen werden (s. Seite 7). Die Gruppe 'Nicht-Plasmozytom' liegt mit den Rest-Lymphozyten-Indices etwa in der Mitte zwischen 'Plasmozytom' und 'Gesund'. Die gesunden Probanden zeigen schon am 3. Tag nur noch verschwindend geringe Lymphozytenzahlen, was aufgrund des hohen IBL-Anteils nicht verwundert. DOUGLAS, KAMIN und FUDENBERG (1969) vertreten hierzu die Ansicht, daß die verwendeten Mitogene nur auf einen Teil der Lymphozyten wirken. Diese stimulierten Lymphozyten sollen dann durch Lymphotoxine die übrigen Lymphozyten zum Absterben bringen. Dies würde in unseren Versuchen nur auf das Kollektiv der Gesunden zutreffen. In 'Plasmozytom-Kulturen' läßt sich ein bedeutender Teil der Lymphozyten nicht stimulieren ohne andererseits jedoch abzusterben. Durch diese Lymphozyten-Persistenz wird beim 'Plasmozytom' auch der lymphatische Gesamt-Index (Abb. 68, Tab. 2) stärker als bei den anderen 3 Patienten gegen die Gesunden erhöht. Hierzu fällt auf, daß beim Patient mit Rheumatismus (Abb. 43, 44) der lymphatische Gesamt-Index besonders nach PWM-Zusatz bis zum 9. Kulturtag permanent ansteigt. Nicht stimulierbare in Kulturen persistierende Lymphozyten wurden z.B. bei CLL gefunden (ASTALDI 1974 u.a.) und gelten als immunologisch defekt.
Im Gegensatz zu den 'Plasmozytom'-Kulturen, steigen in den Kulturen der Gruppe 'Gesund' und 'Nicht-Plasmozytom' die Lymphozytenzahlen ab dem 7. Tag wieder signifikant an (Abb. 61 - 64, 67). Nach den Kernmessungen von JONASSON (1973) und MONTAG (1974) bei Kulturversuchen mit dem Blut von Normalpersonen wird die Zunahme von Lymphozyten an späten Kulturtagen (7./9. Tag) auf ihre Entstehung aus sich teilenden Immunoblasten zurückgeführt. Diese Annahme konnte von COPPÉE(1975) bestätigt werden, da die Zunahme von Lymphozyten nach Mitosearretierung durch Demecolcin entfiel.
Bei Plasmozytom scheint unter PHA die Rückentwicklung von Immunoblasten zu Lymphozyten vermindert, verspätet oder

überhaupt nicht stattzufinden, also nicht nur unter PWM-Zusatz, wie MONTAG (1974) bei Normalpersonen feststellte. Da es sich jedoch nur um 2 Kulturen (Abb. 25, 27, 29, 31), die ausreichend lange beobachtet wurden, handelt, kann aus den Ergebnissen keine generelle Aussage gemacht werden. Es stellt sich die Frage, ob beim Plasmozytom Immunoblasten auch nach PHA-Stimulation einen anderen Entwicklungsgang nehmen.

6. Unterschiede in der Entwicklung von Makrophagen während des Kulturablaufes

Eine andere Zellart hingegen vermehrt sich bei den Plasmozytom-Patienten gleichermaßen unter PHA und PWM: Der Makrophage. Wie die kleinen Lymphozyten wurden die Makrophagen bisher bei Kulturversuchen wenig beachtet. JONDAL (1974) gibt an, daß die Immunantwort in Anwesenheit von Monozyten in vitro verstärkt ausfällt. SCHMIDTKE (1975) stellte fest, daß gewaschenen T-Zellen eine verminderte Immunantwort zeigen, die sich jedoch nach Zugabe von Monozyten selbst heterologer Spender wieder normalisiert. Diese Steigerung der Immunantwort verläuft direkt zur Zahl der Monozyten proportional (SCHMIDTKE und HATFIELD 1976). In unseren Versuchen beobachteten wir in den 'Plasmozytom'-Kulturen eine erhöhte Zahl phagozytierender Elemente (Abb. 69). BRODER et al. (1975) machten darauf aufmerksam, daß Phagozyten eine Rolle in der herabgesetzten Immunantwort von Plasmozytompatienten spielen können. Sie fanden heraus, daß diese phagozytierenden mononucleären Zellen bei Plasmozytom die Immunglobulin-Konzentration stark verminderten, was sie auch in Gegenwart von normalen Lymphozyten taten. Schon HARRIS (1969) hatte bei Plasmozytompatienten schlecht gehaltene Antikörpertiter gefunden. Die Monozyten und die aus ihnen entstandenen Makrophagen scheinen somit außer der Verstärkung der DNA-Synthese bei Lymphozyten auch die Immunglobulintiter unterdrücken zu können. Die Vermehrung der Makrophagen in unseren 'Plasmozytom'-Kulturen (Abb. 69) könnte somit die Transformation der Lymphozyten verstärkt haben.

In den Ausstrichen besitzen die Makrophagen eine hohe Affinität zu den Immunoblasten, mit denen sie oft inselförmig zusammenliegen. Aus folgenden Gründen scheinen jedoch Zweifel angebracht, ob sich die Makrophagen in unseren 'Plasmozytom'-Kulturen ausschließlich aus Monozyten entwickeln:

1. Teilweise wurden in den Originalausstrichen keine Monozyten gesehen, jedoch später in der Kultur trotzdem Makrophagen beobachtet.
2. Es konnte nicht eine Makrophagenmitose gefunden werden.
3. Es besteht eine auffallende Ähnlichkeit bzw. Übergangsformen von Immunoblasten zu Makrophagen bei Plasmozytom. Dies beobachten wir besonders bei Pat. Nr. 1.

Bei diesem Patienten, der mit Ultracorten behandelt wurde, verhielten sich die Phagozyten besonders auffällig. Kortikoide gelten als T-Zell-unterdrückende Substanzen HEILMAN 1972). Dementsprechend zeigte die Kultur dieses Patienten unter PHA praktisch keine Stimulation der Lymphozyten (Abb. 7, 9), aber eine sehr starke Entwicklung von Makrophagen. Unter PWM (Abb. 8, 10) ergab sich eine erheblich stärkere Immunoblasten- aber auch Makrophagenentwicklung. Die IBL entstanden aus sehr wenigen Lymphozyten. Es liegt nahe, hier an eine Zell-Interaktion, die die Transformation gefördert haben könnte, zu denken und die Vermehrung der Makrophagen als Ausgleichsleistung für die herabgesetzte Immunantwort anzusehen.
Trotz der erstaunlichen Regulationsleistung unter PWM in vitro war die in den PHA-Kulturen aufgezeigte T-Zell-Verminderung wahrscheinlich nicht mit dem Leben vereinbar. Der Patient kam kurz darauf ad exitum. Kortikoide können demnach zur Behandlung von Plasmozytom ungeeignet sein, wie schon OBRECHT (1976) schrieb: "Prednison hatte sogar bei poor-risk (Plasmozytom-)Patienten in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn einen nachteiligen Effekt auf die Absterberate, dessen Ursache bisher nicht geklärt ist."

Demgegenüber ergibt sich unter der Therapie mit Alkeran® nach längerer Behandlungszeit (Pat. Nr. 2) eine Verbesserung der Stimulation (Abb. 13/14), die unter PHA-Zusatz in absoluten Zellzahlen eine gewisse Ähnlichkeit mit der von gesunden Probanden aufweist (Abb. 15). Der andere mit Alkeran® behandelte Patient (Nr. 5) zeigt in seinen Kulturen unter beiden Stimulantien etwa gleich hohe Immunoblastenanteile. Während einer später eingelegten Alkeran® -Pause fällt die PHA-Antwort erheblich stärker aus als unter PWM (Abb. 23-28).
Die verbesserte Transformation in PHA-Kulturen unter Alkeran® Behandlung könnte auf die Verminderung der weniger auf PHA reagierenden bei Plasmozytom pathologisch vermehrten B-Lymphozyten zurückgeführt werden (MELLSTEDT, JONDAL and HOLM (1973)). Die Reduktion der B-Zellen unter Behandlung mit Alkeran® wird mit 60 - 70 % angegeben (WINKELSTEIN 1972).

Unter Behandlung mit Endoxan® und Stilbamidin® , die ebenfalls vermindernd auf den B-Lymphozytenanteil wirken sollen, ist die Verbesserung der PHA-Stimulierung gegenüber der unter PWM besser ausgeprägt (Pat. Nr. 4,6) (Abb. 21/22, 29 - 32).

Eine Einbeziehung von PHA- und PWM-Kulturen in die Verlaufsbeurteilung kann somit empfohlen werden. Ob Schlüsse aus den Veränderungen im Kulturablauf gezogen werden können, die Einfluß auf die Wahl des Therapeutikums hätten, muß der Auswertung einer größeren Serie vorbehalten bleiben.
Die morphologische Auswertung mit Beurteilung von kinetischen Zellartverschiebungen durch Berechnung von Absolutzahlen für die verschiedenen Reifungskompartimente wird durch Vergleich von verschiedenen Indices hier erstmals vorgestellt. Das Verfahren dürfte,weiter ausgebaut,zu Einblicken in die Pathogenese lymphatischer Systemerkrankungen führen.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Unterschiede im Verhalten von peripheren Blutlymphozyten Plasmozytomkranker unter Stimulierung mit Phytohämagglutinin und Pokeweed während 9 Tagen in vitro im Vergleich zu anderweitig Erkrankten und zu Gesunden untersucht. Die morphologischen und numerischen Ergebnisse wurden mit Hilfe von Indices verglichen.

In Beziehung zu den Ausgangslymphozytenzahlen zeigten die Plasmozytompatienten gegenüber den Gesunden eine verstärkte Bildung von Immunoblasten und lymphatischen Zellen insgesamt. Dabei war das Verhältnis der Immunoblasten zu den stimulierten Lymphozyten zugunsten der Letzteren verschoben.

Die Lymphozyten von Gesunden und nicht an Plasmozytom Erkrankten in PHA-Kulturen zeigten eine signifikante Vermehrung an späten Kulturtagen, nicht jedoch bei PWM-Zusatz. Eine Vermehrung der kleinen Lymphozyten an späten Kulturtagen konnte bei Plasmozytompatienten auch bei PHA-Zusatz nicht beobachtet werden.

Die Stimulation verlief in den PHA- und PWM-Kulturen unter verschiedenen Behandlungsschemen stark unterschiedlich, so daß signifikante Unterschiede in der Transformation von Lymphozyten bei Plasmozytom unter einer Stimulation mit Phytohämagglutinin und einer Stimulation mit Pokeweed-Mitogen im Mittel nicht gefunden wurden.

Die Granulozyten und Monozyten verhielten sich in den Plasmozytom-Kulturen vergleichbar zu denen in den Kulturen der anderweitig Erkrankten und Gesunden. Phagozytierende Elemente traten jedoch verstärkt bei Plasmozytom auf.

Die Ursachen dieser Veränderungen wurden diskutiert.

	ZELLART	KULT.-TAG 0	ST.	3.	5.	7.	9.
		ZELLZAHLEN IN %					
VERSUCH NR.1	LY	0,23	PHYTOHÄMAGGLUT.	1,16	0,56	—	—
	ST. LY	0,08		0,29	1,12	—	—
	IBL	—		0,58	5,59	—	—
	SEGM.	95,55		91,57	2,80	—	—
	MONO	3,24		1,16	—	—	—
	MAKRO	0,90		5,25	89,93	—	—
VERSUCH NR.2	LY	0,23	POKEWEED	4,69	3,49	1,37	—
	ST. LY	0,08		1,88	6,98	1,12	—
	IBL	—		1,41	32,57	8,22	—
	SEGM.	95,55		91,55	4,65	—	—
	MONO	3,24		—	—	—	—
	MAKRO	0,90		0,47	52,31	89,29	—

TABELLE NR. 4 Patient: C.B. – Plasmozytom

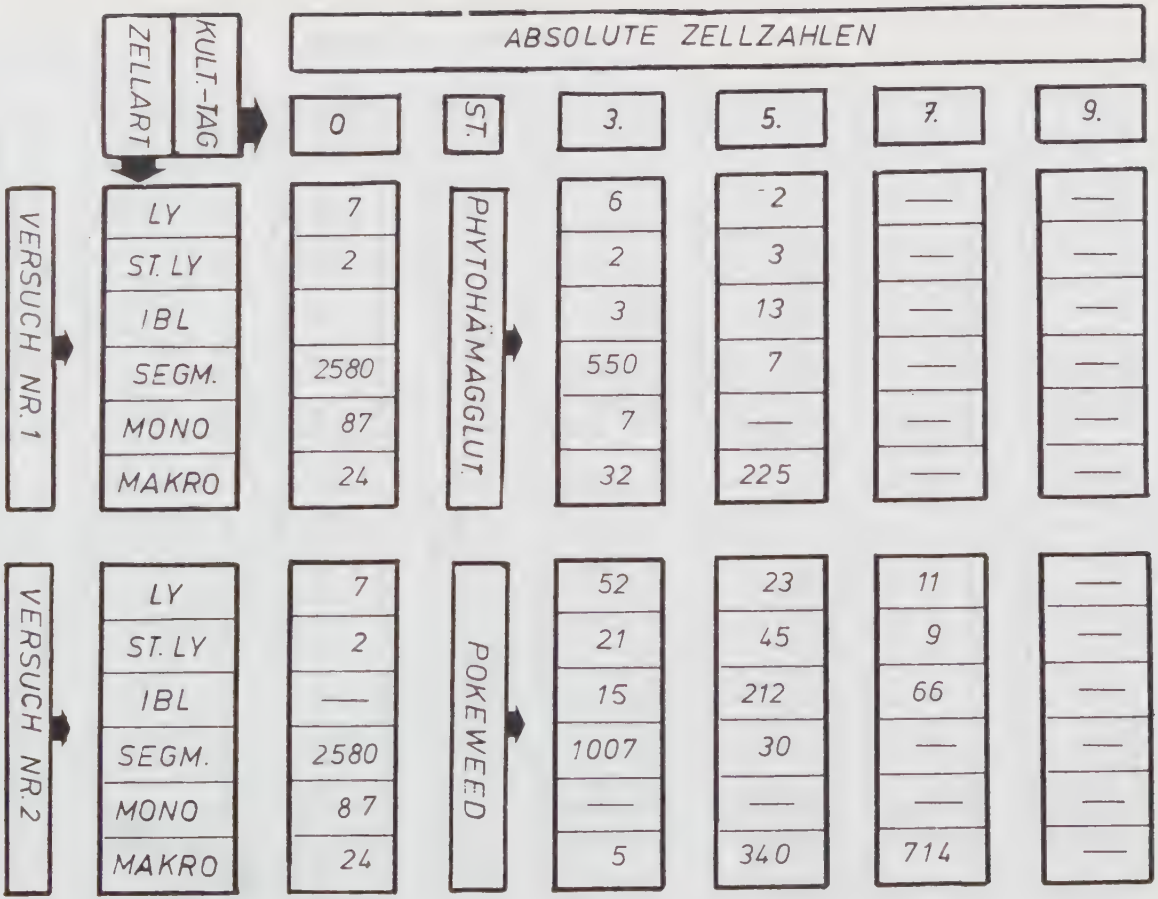


TABELLE NR. 5 Patient: C.B. – Plasmozytom

	ZELLART	ZELLZAHLEN IN %					
	KULT.-TAG	0	ST.	3.	5.	7.	9.
VERSUCH NR. 3	LY	91,09	PHYTOHÄMAGGLUT.	40,53	68,17	23,67	—
	ST. LY	—		47,30	21,59	10,62	—
	IBL	—		5,41	5,68	31,45	—
	SEGM.	8,91		6,76	4,55	—	—
	MONO	—		—	—	—	—
	MAKRO	—		—	—	34,29	—
VERSUCH NR4	LY	91,09	POKEWEED	52,08	26,81	82,15	—
	ST. LY	—		31,65	17,86	10,72	—
	IBL	—		13,54	49,97	5,36	—
	SEGM.	8,91		0,56	—	—	—
	MONO	—		—	—	—	—
	MAKRO	—		2,26	5,36	1,77	—

TABELLE NR. 6 Patient: L.B. – Plasmozytom

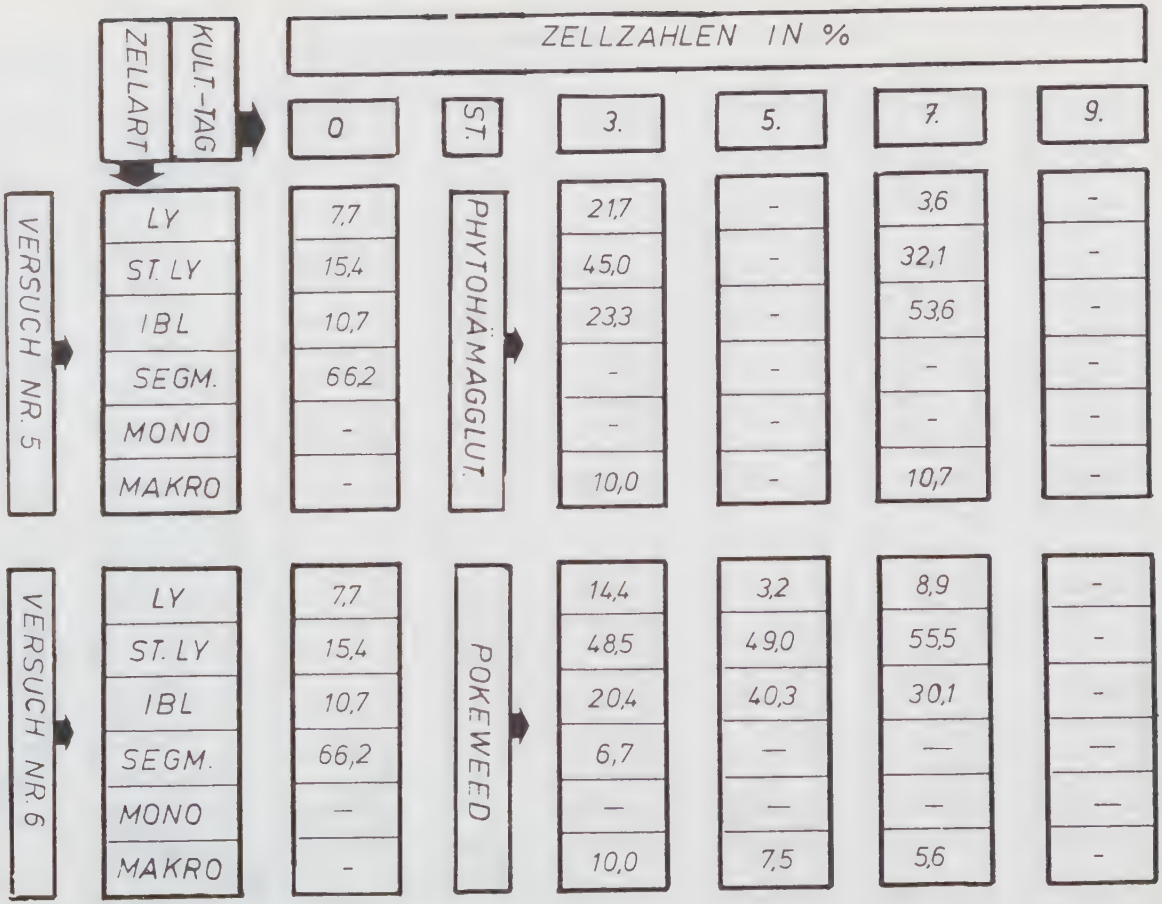


TABELLE NR. 7 Patient: L.B.–Plasmozytom

	ZELLART	KULT.-TAG	ABSOLUTE ZELLZAHLEN					
			0	ST.	3.	5.	7.	9.
VERSUCH NR. 5	LY		123	PHYTOHÄMAGGLUT.	65	—	16	—
	ST. LY		246		135	—	145	—
	IBL		171		70	—	241	—
	SEGM.		1060		127	—	—	—
	MONO		—		—	—	—	—
	MAKRO		—		30	—	48	—
VERSUCH NR. 6	LY		123	POKEWEED	274	19	125	—
	ST. LY		246		921	294	777	—
	IBL		171		388	242	420	—
	SEGM.		1060		127	—	—	—
	MONO		—		—	—	—	—
	MAKRO		—		190	45	78	—

TABELLE NR. 8 Patient: L.B. – Plasmozytom

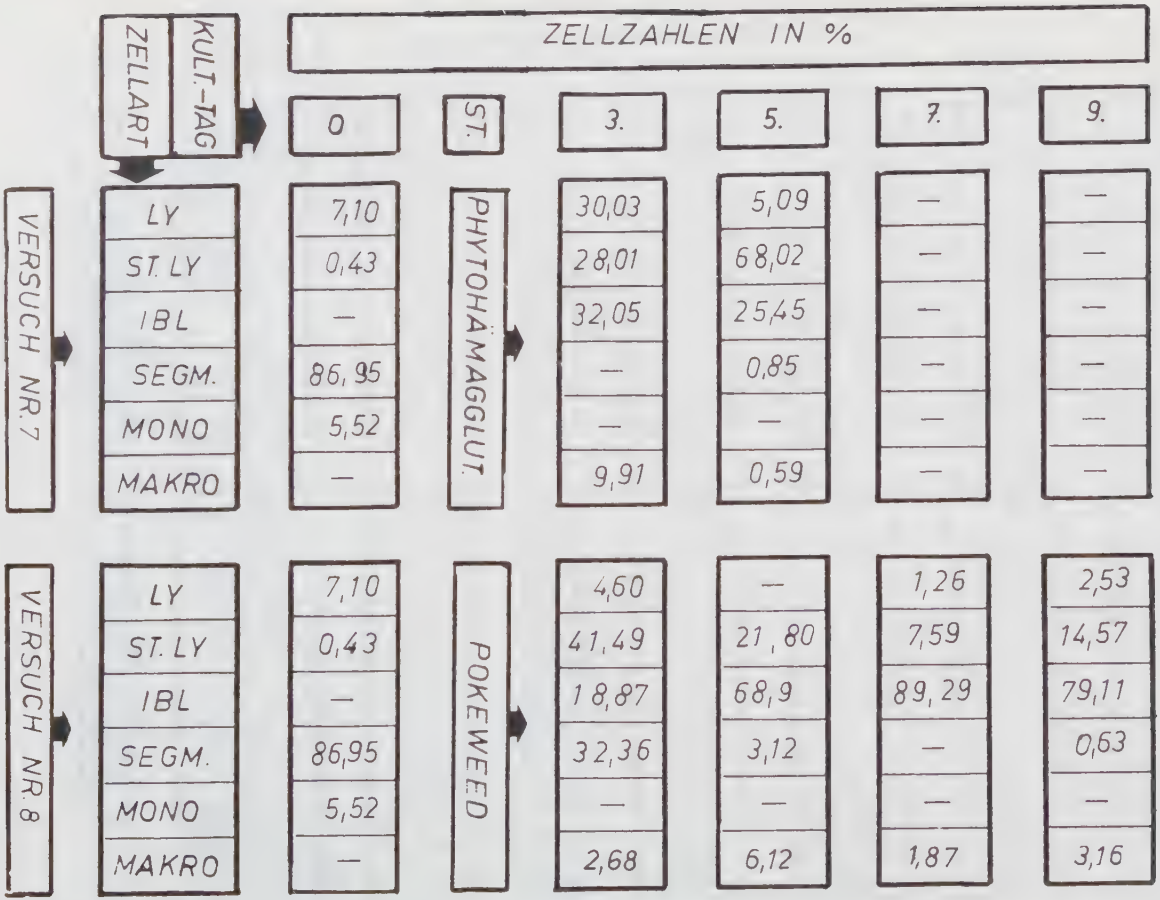


TABELLE NR. 9 Patient: F.L.-Plasmozytom

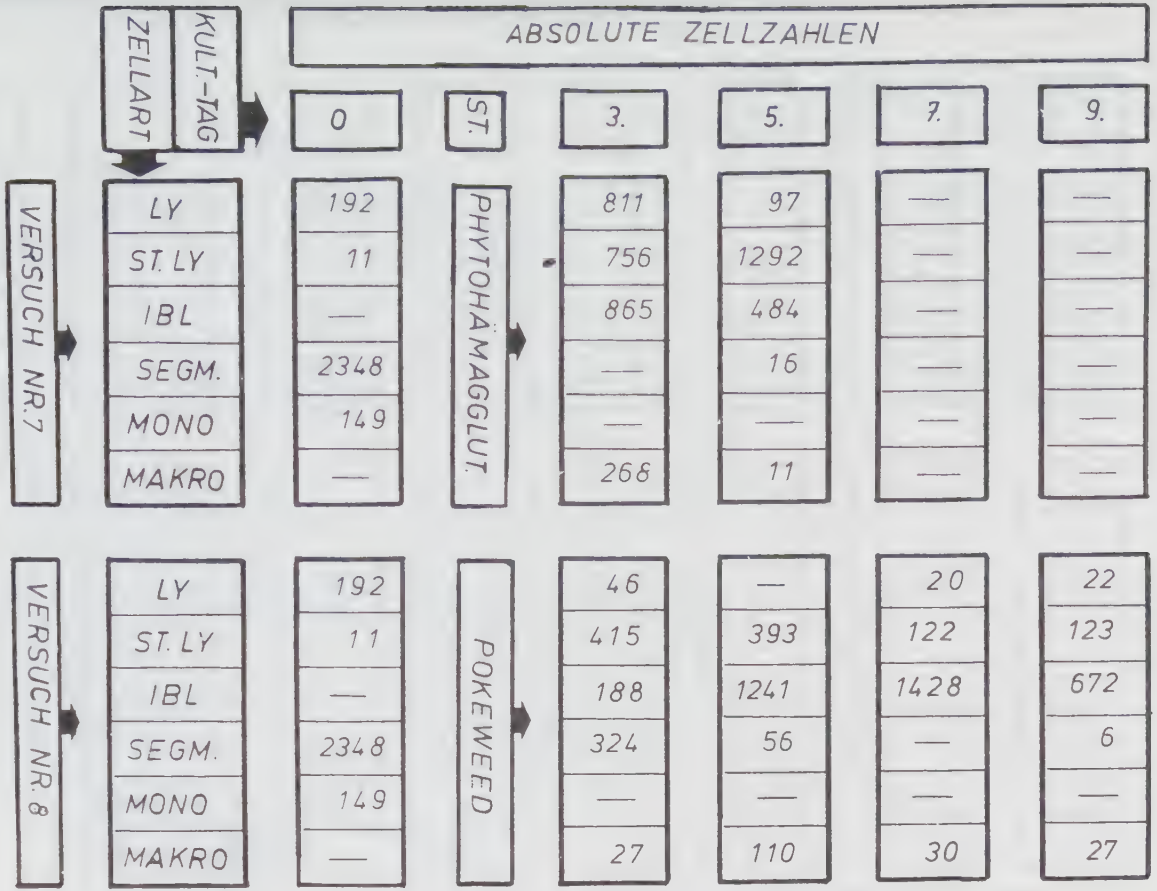


TABELLE NR.10 Patient: F.L.- Plasmozytom

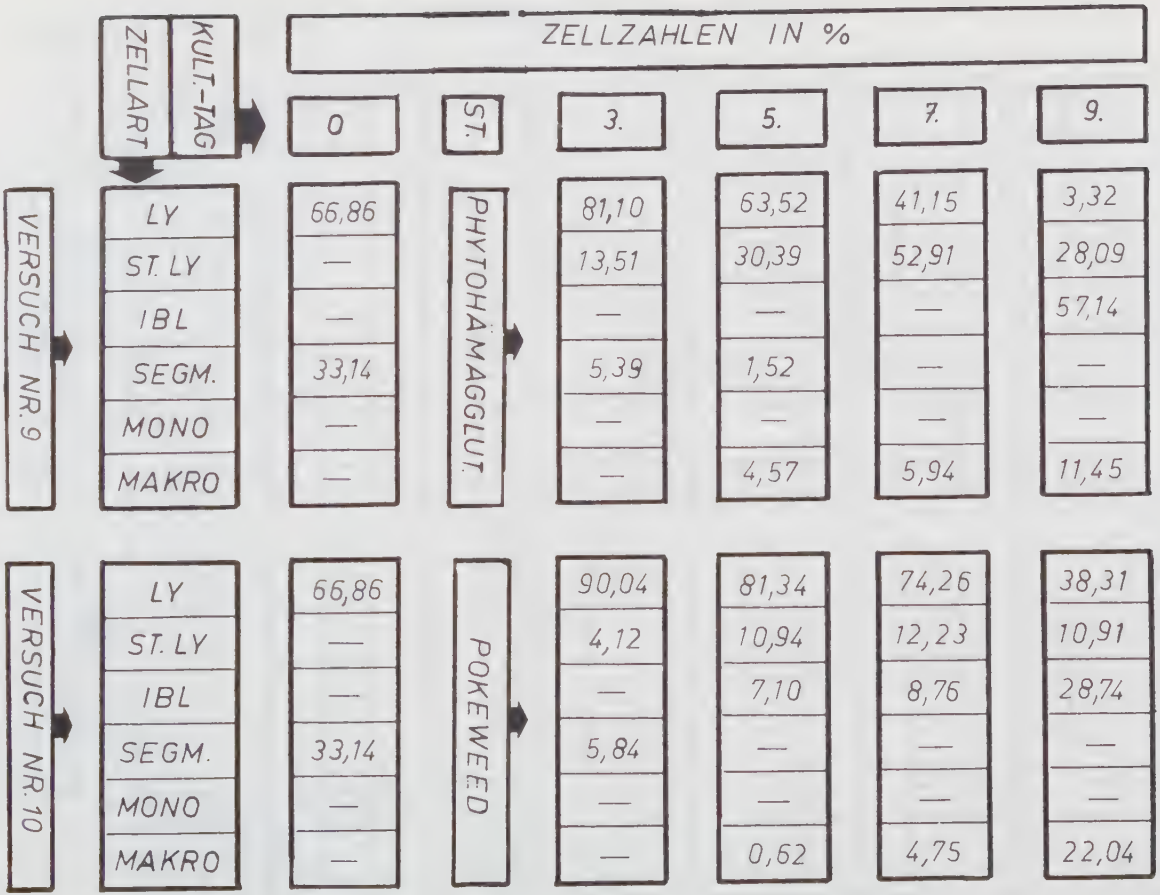


TABELLE NR. 11 Patient: A.N. – Plasmozytom

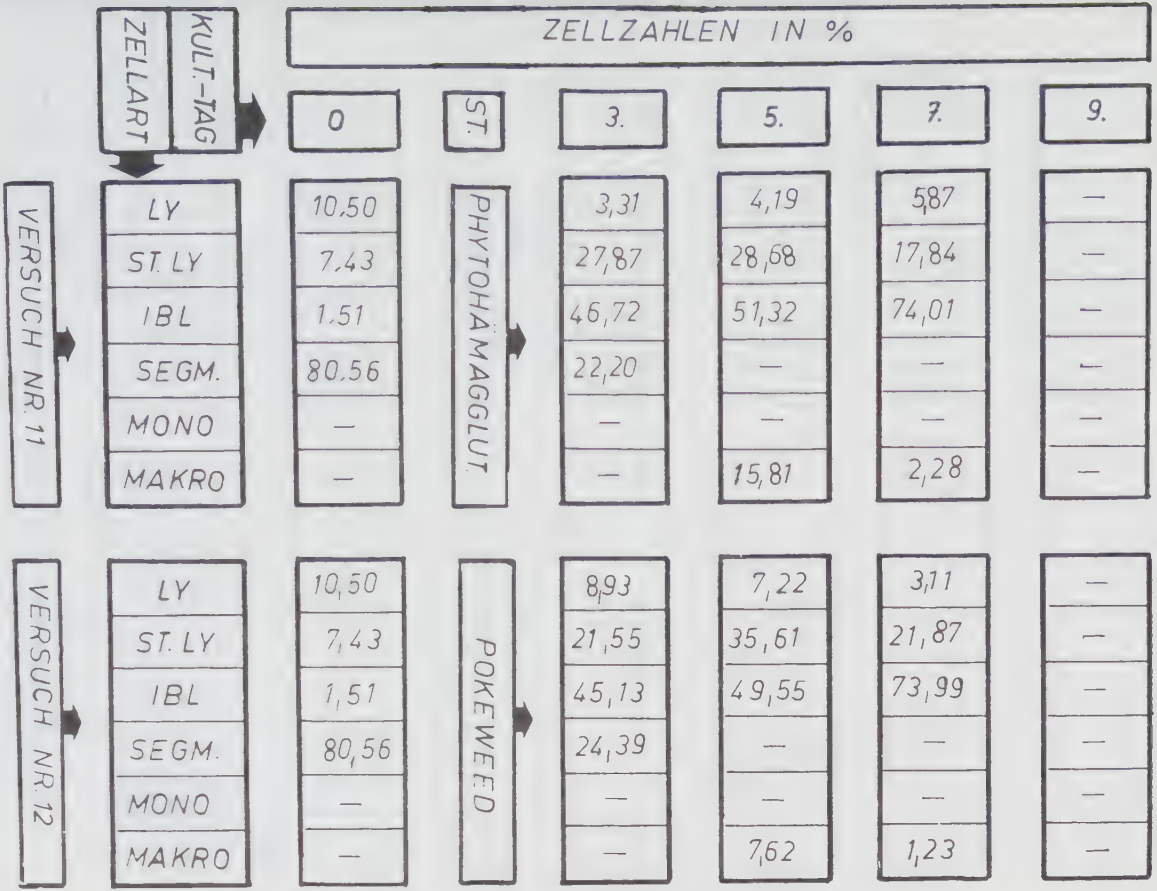


TABELLE NR. 12 Patient: E.N. – Plasmozytom

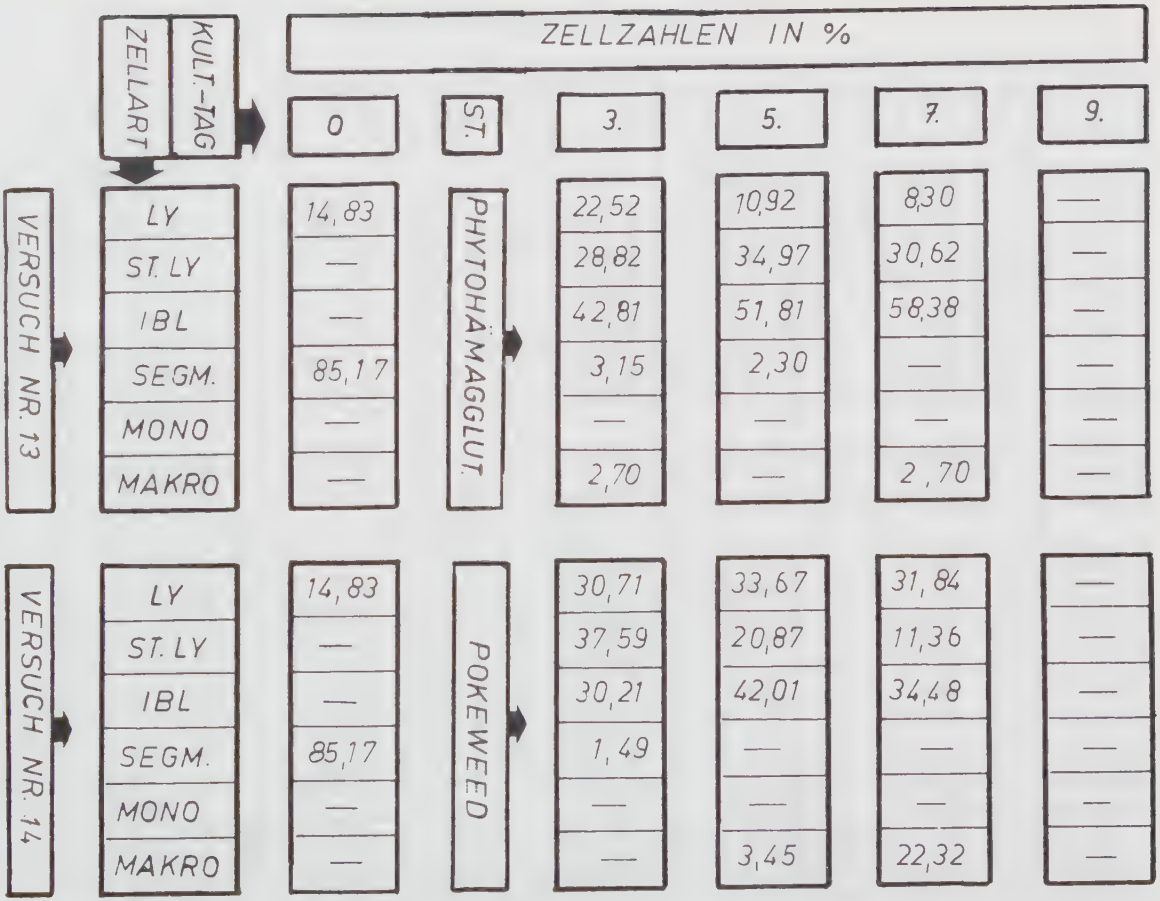


TABELLE NR. 13 Patient: E.N.–Plasmozytom

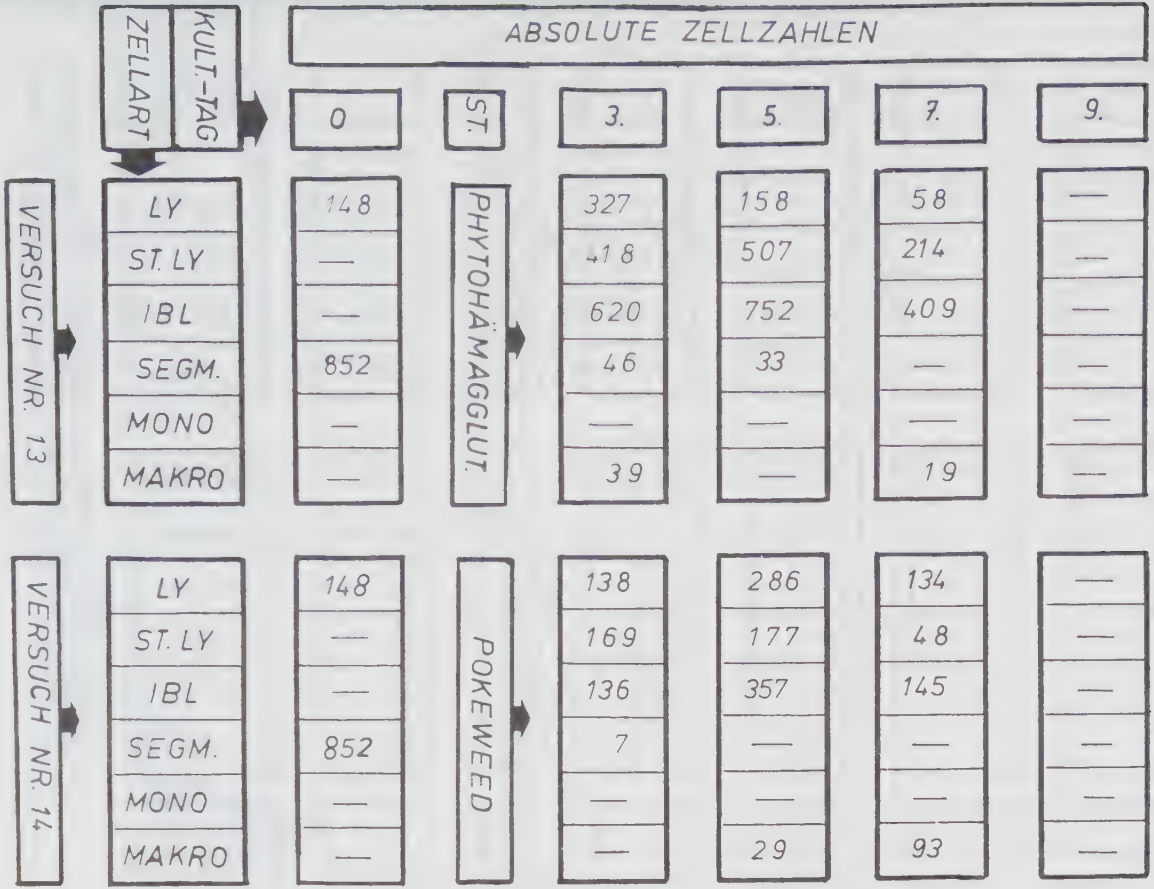


TABELLE NR. 14 Patient: E.N.– Plasmozytom

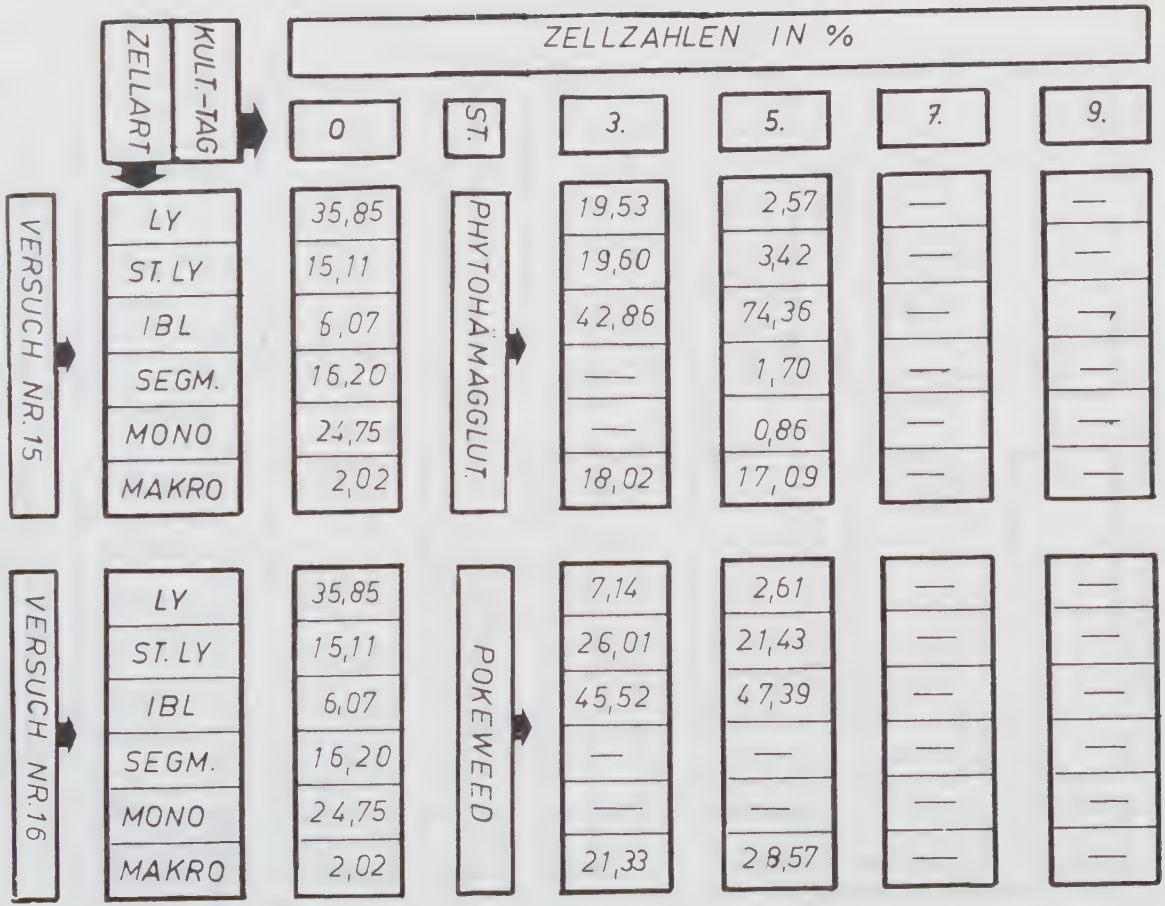


TABELLE NR. 15 Patient: E.S. – Plasmozytom

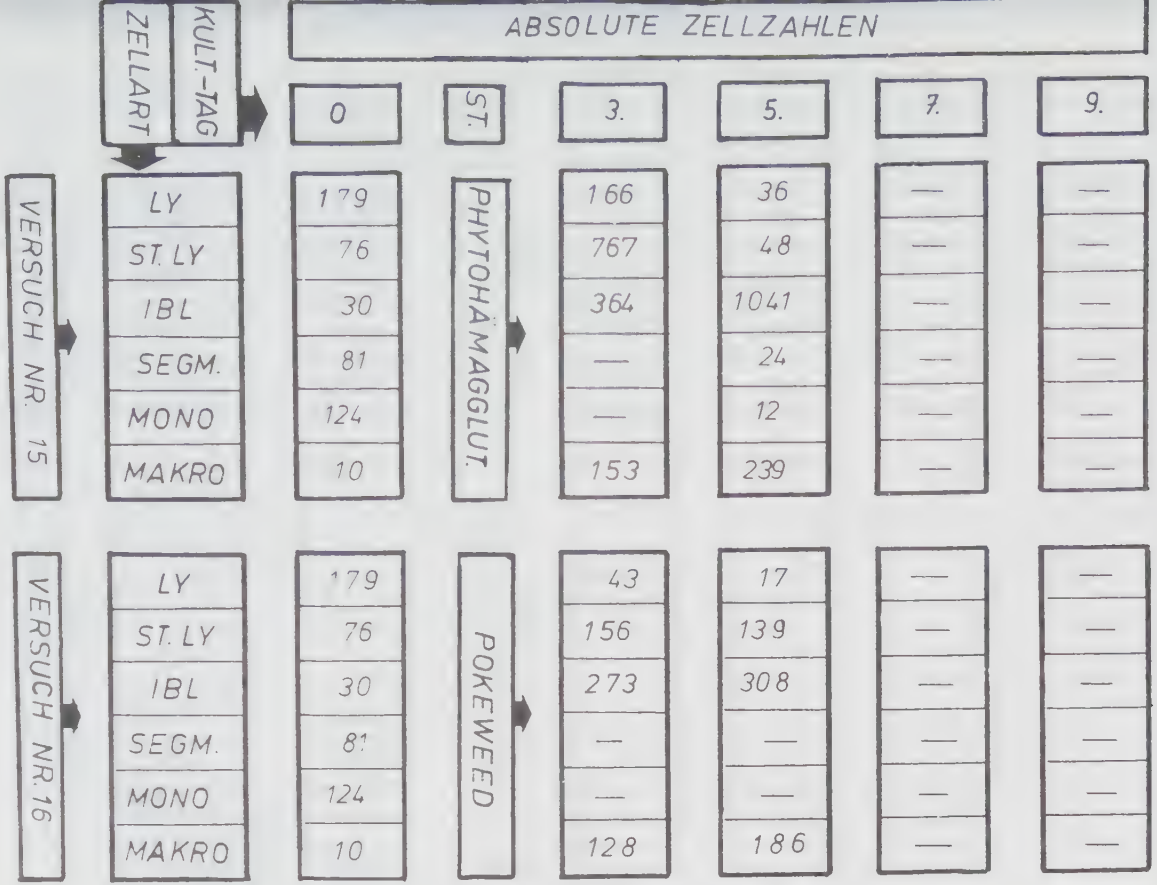


TABELLE NR. 16 Patient: E.S.-Plasmozytom

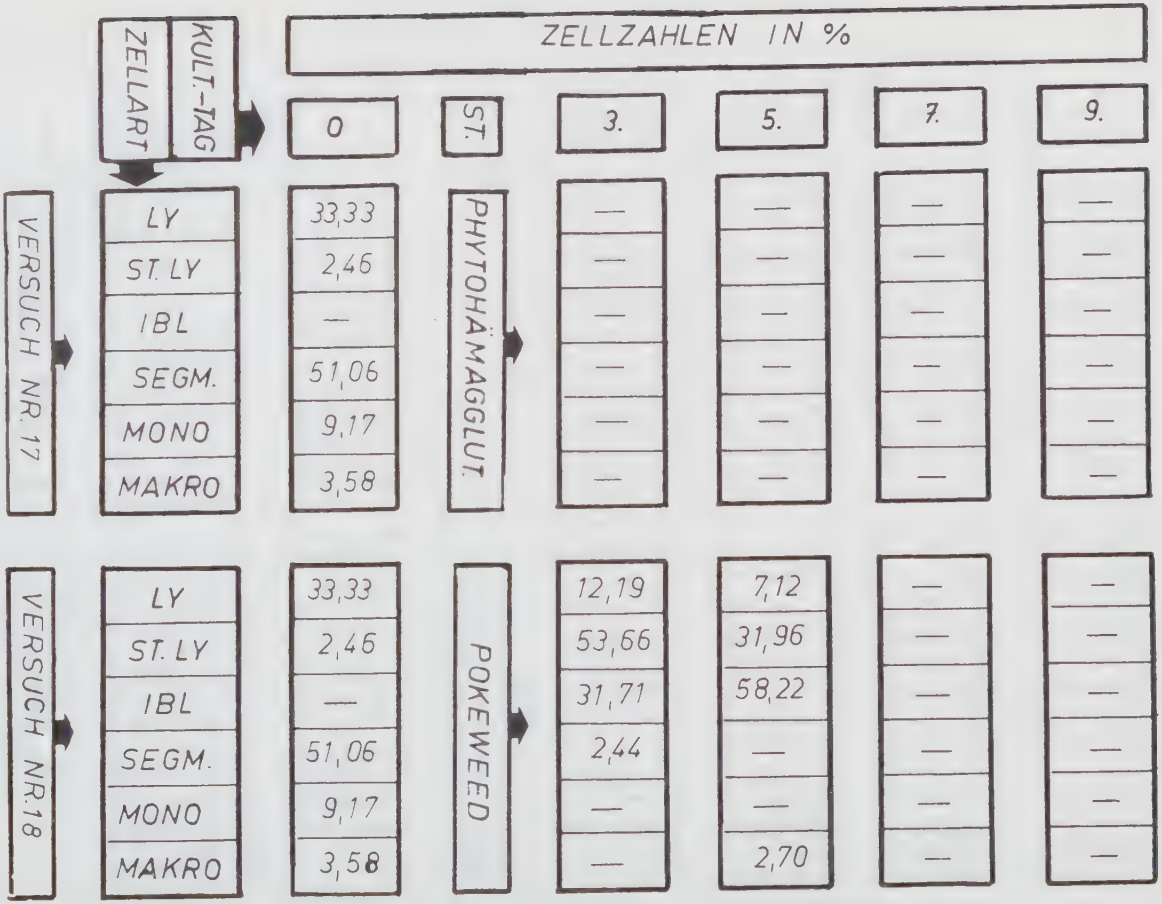


TABELLE NR. 17 Patient: H.T.–Plasmozytom

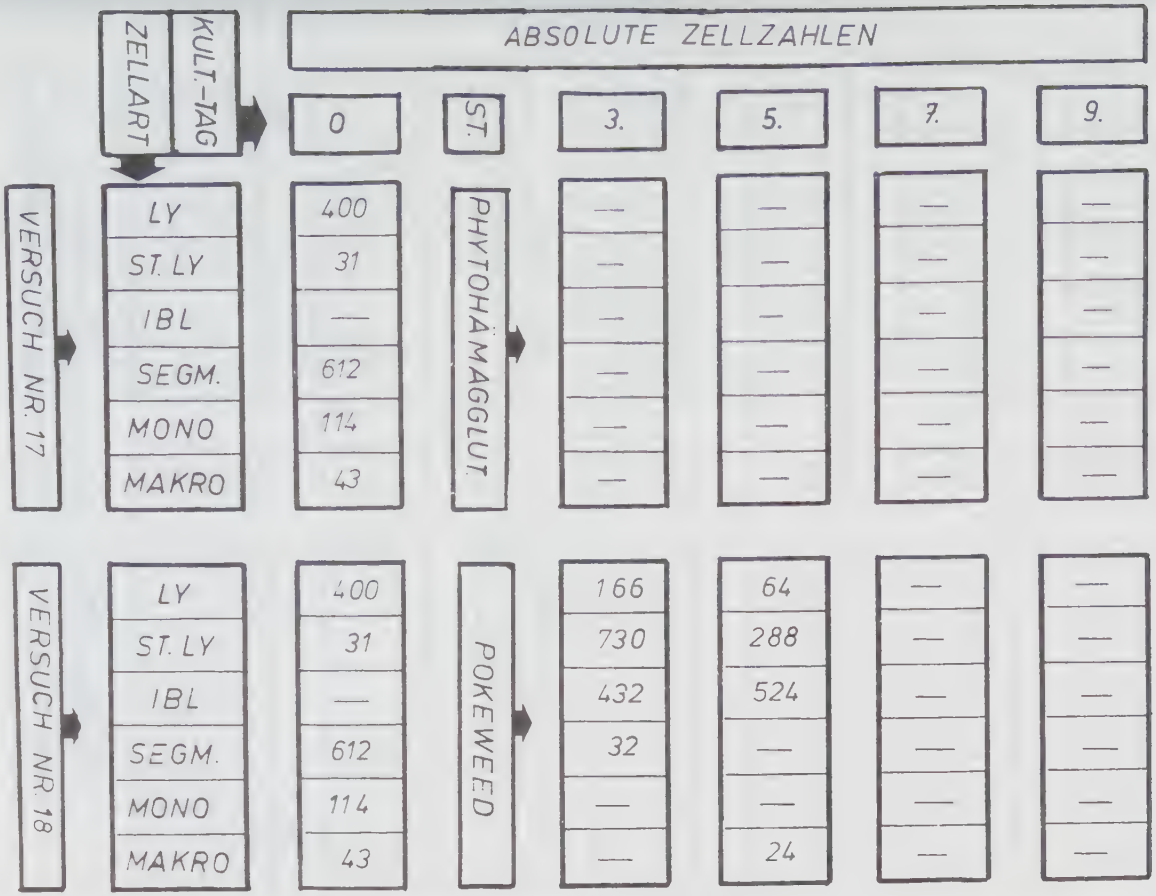


TABELLE NR. 18 Patient: H.T.-Plasmozytom

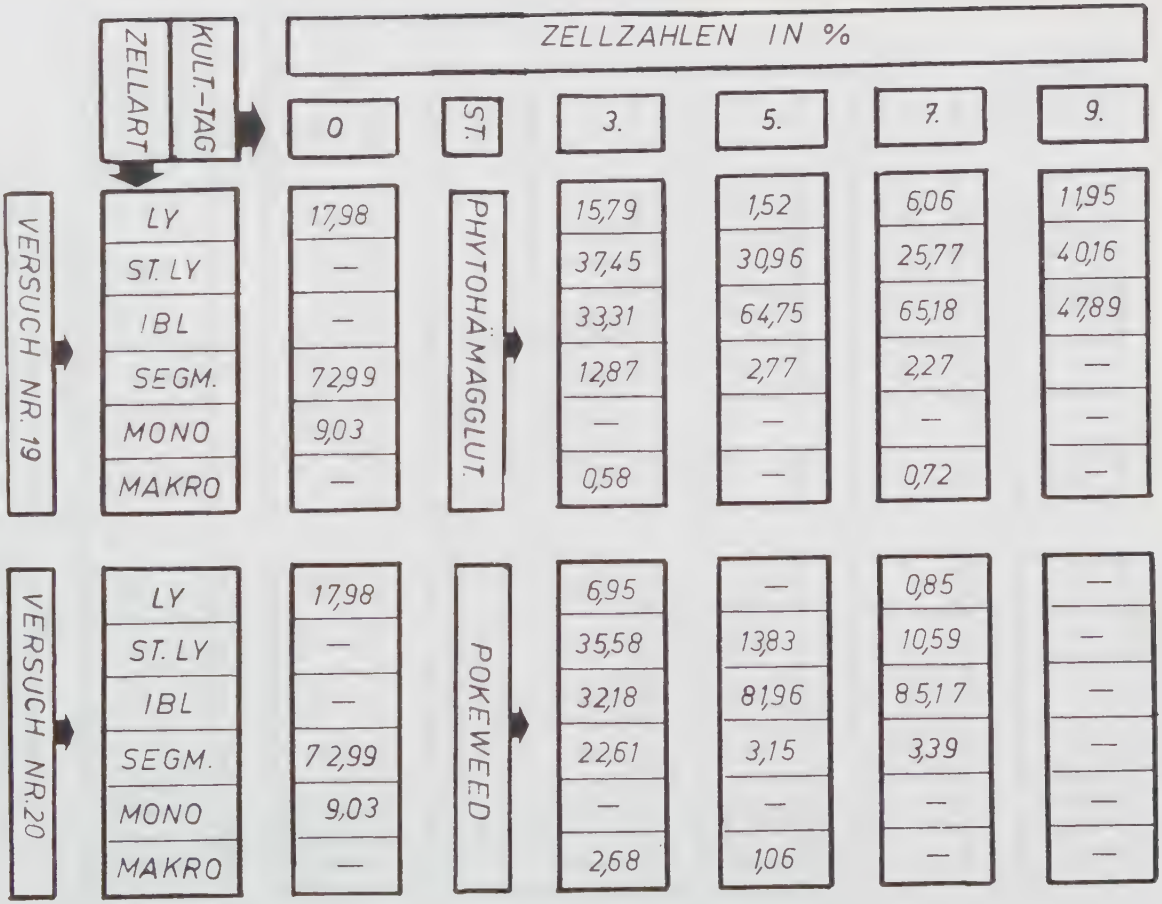


TABELLE NR.19 . Patient: I.M. – Mediastinaltumor

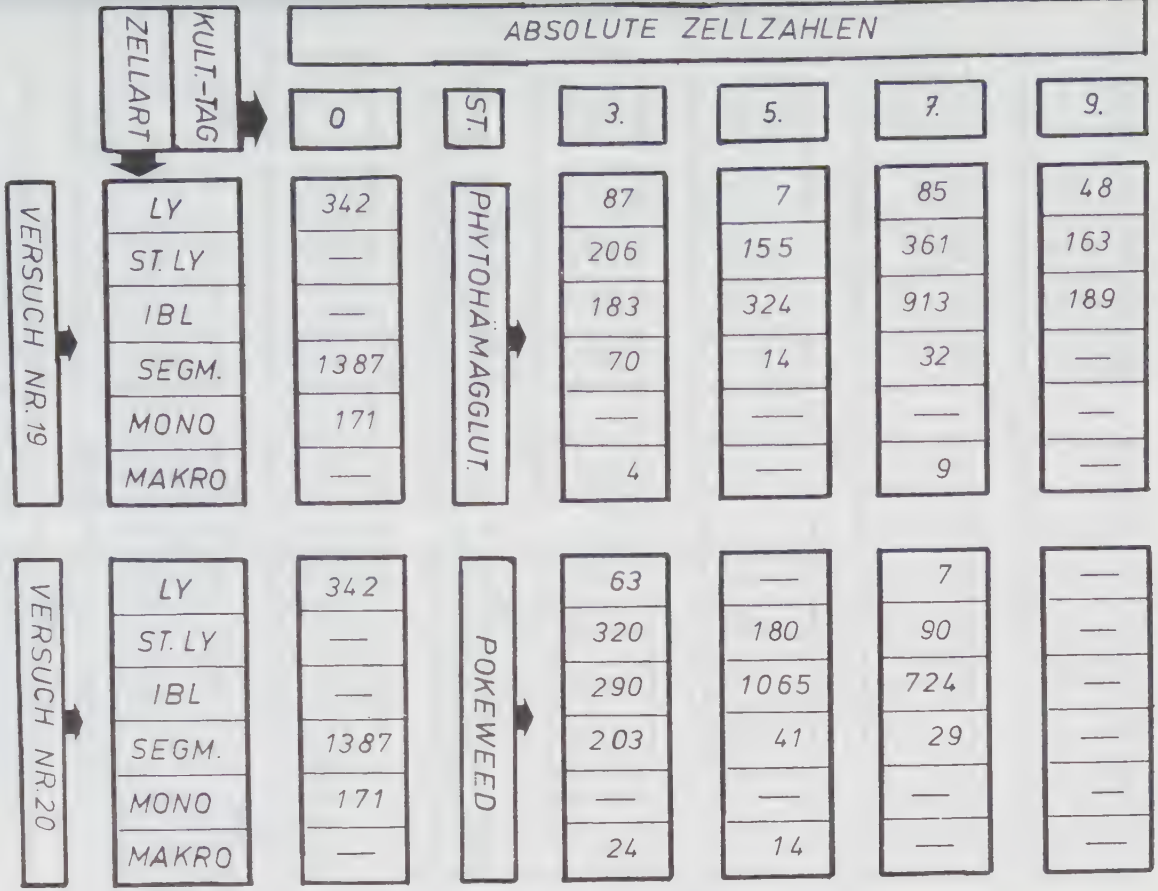


TABELLE NR. 20 Patient: I.M. – Mediastinaltumor

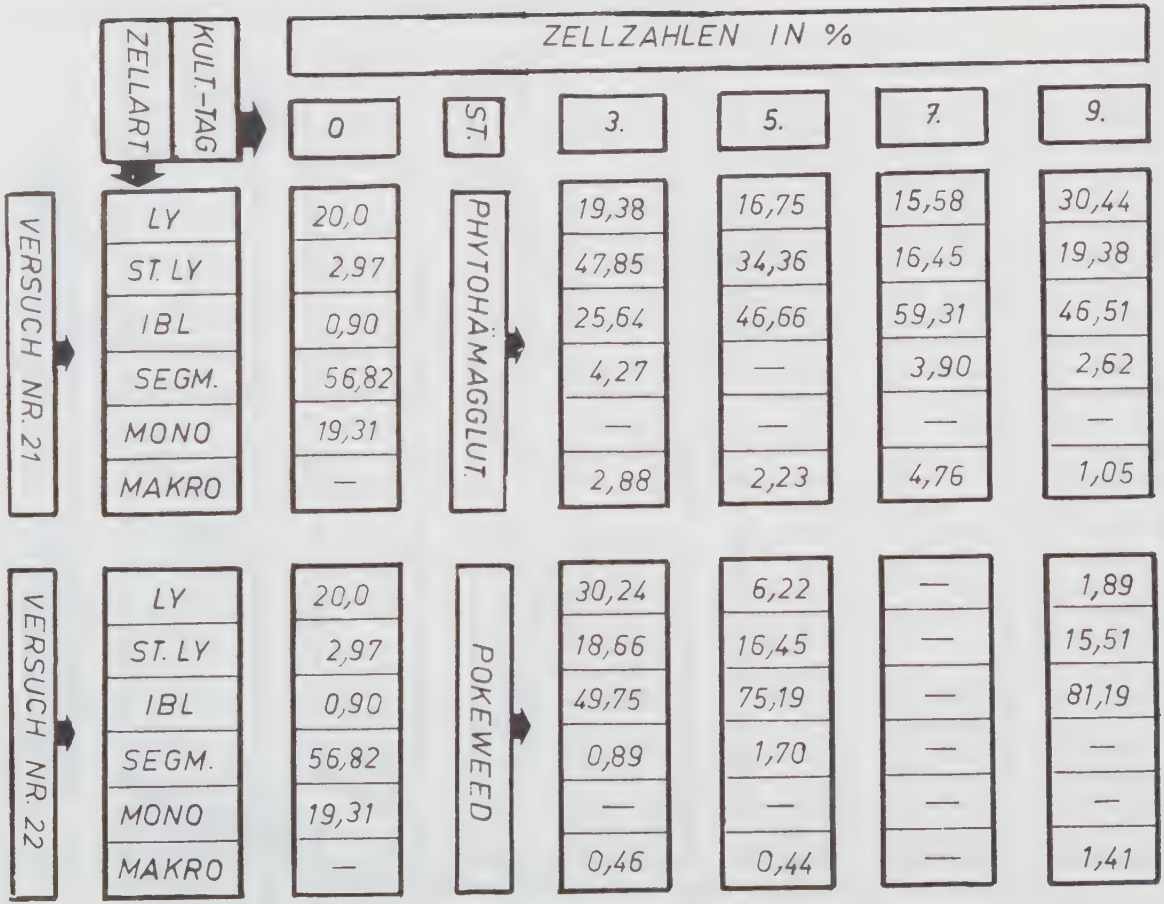


TABELLE NR.21 Patient: I.W. – Rheum. Arthritis

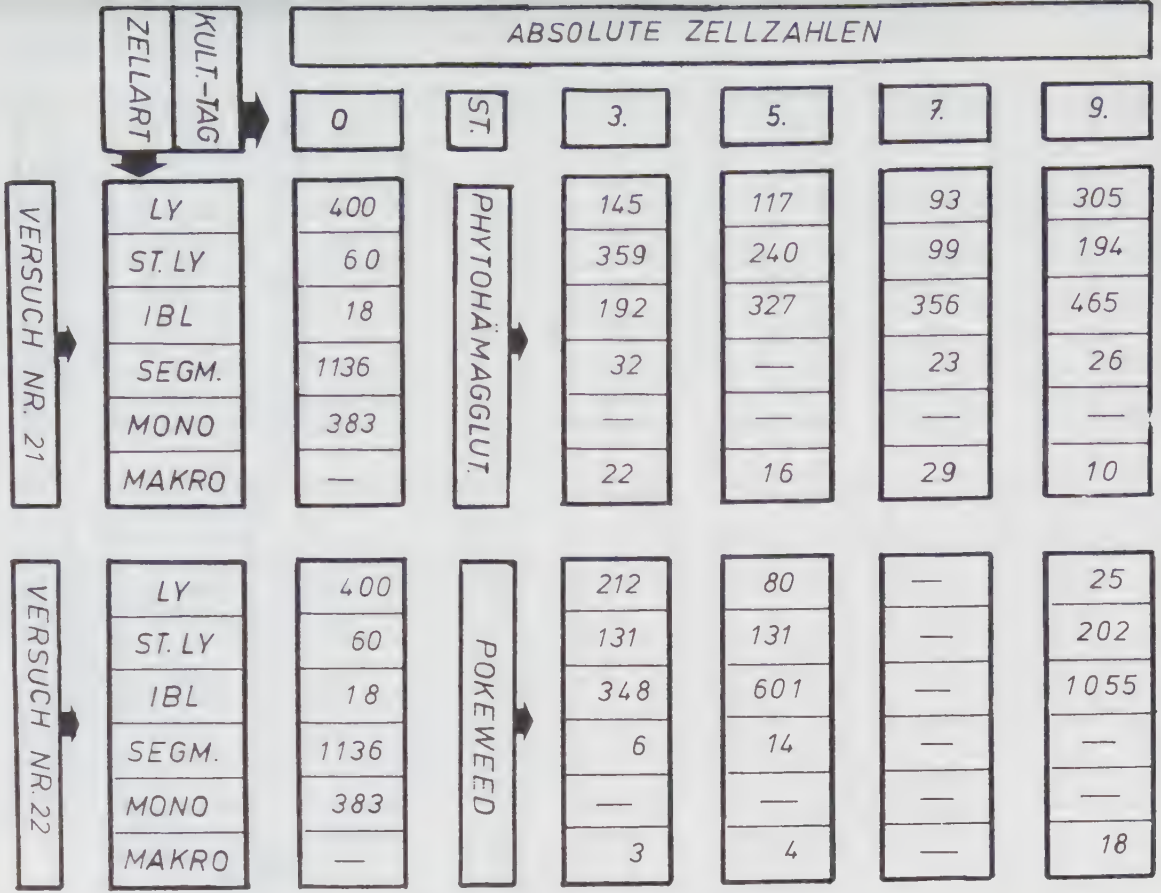


TABELLE NR.22 Patient: I.W. – Rheum. Arthritis

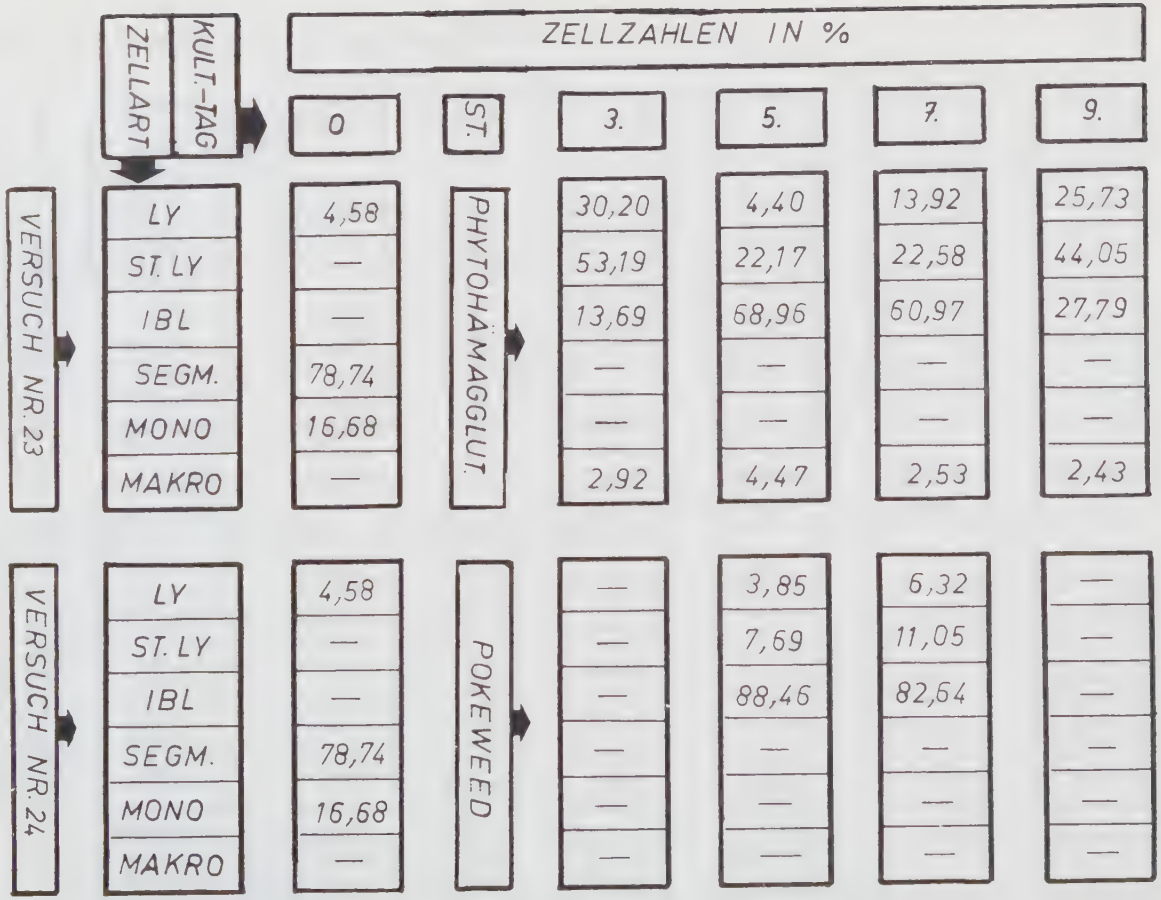


TABELLE NR.23 Patient: J.W.–Sarkomatose

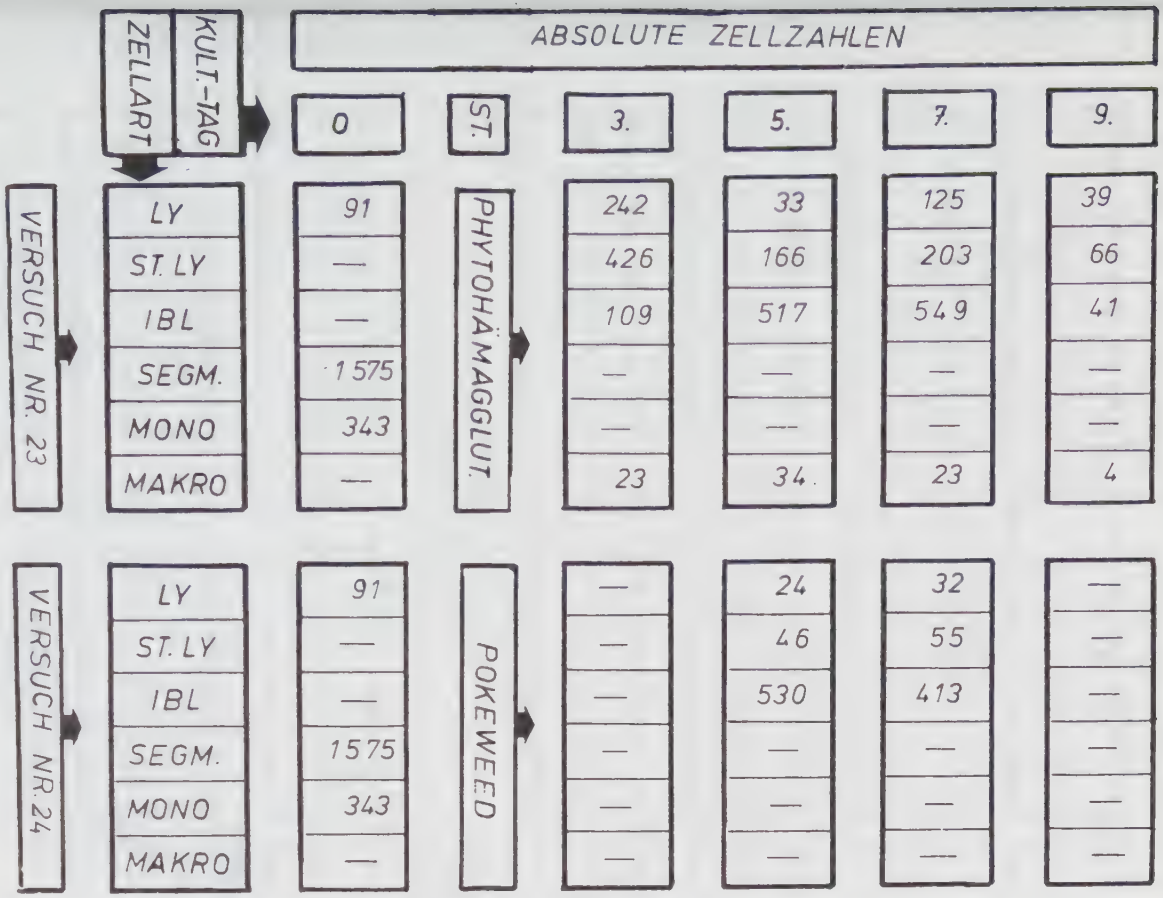


TABELLE NR. 24 Patient: J.W. – Sarkomatose

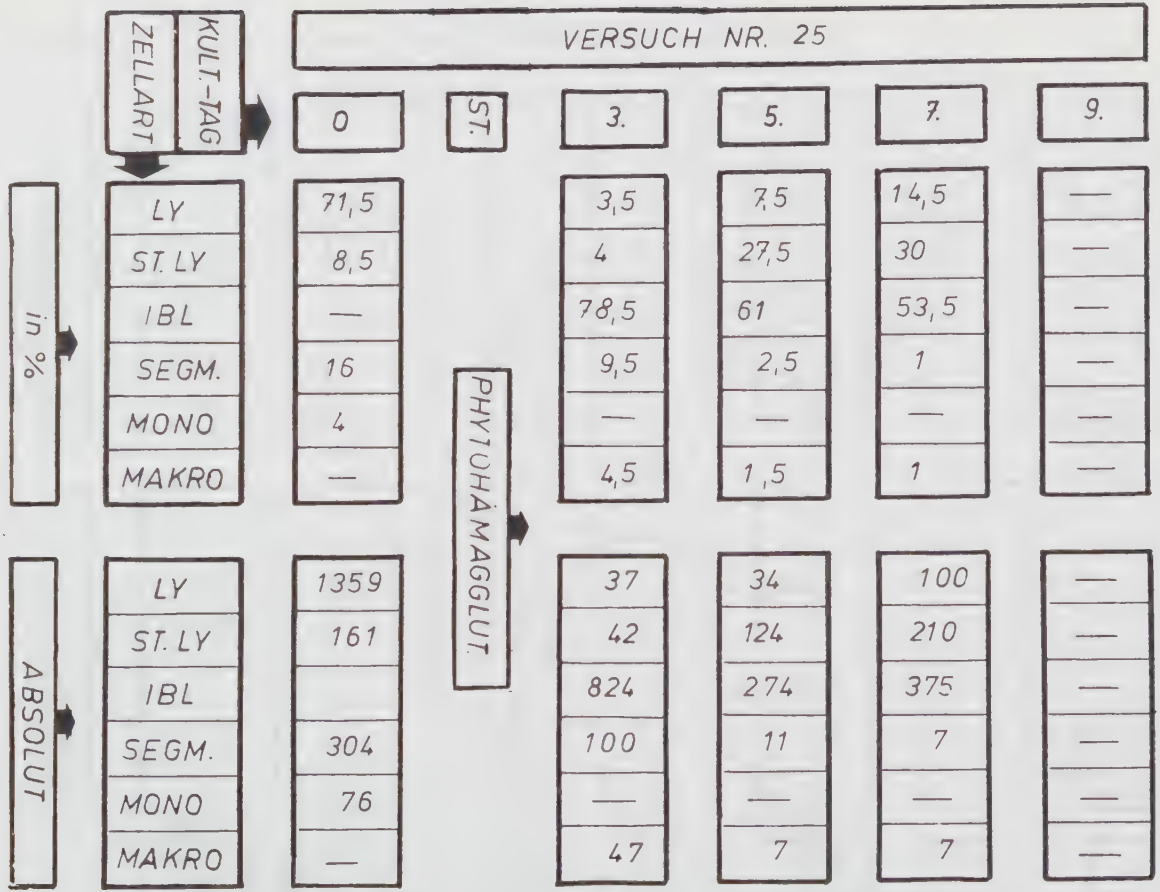


TABELLE NR. 25 Patient: C.D. – Gesund

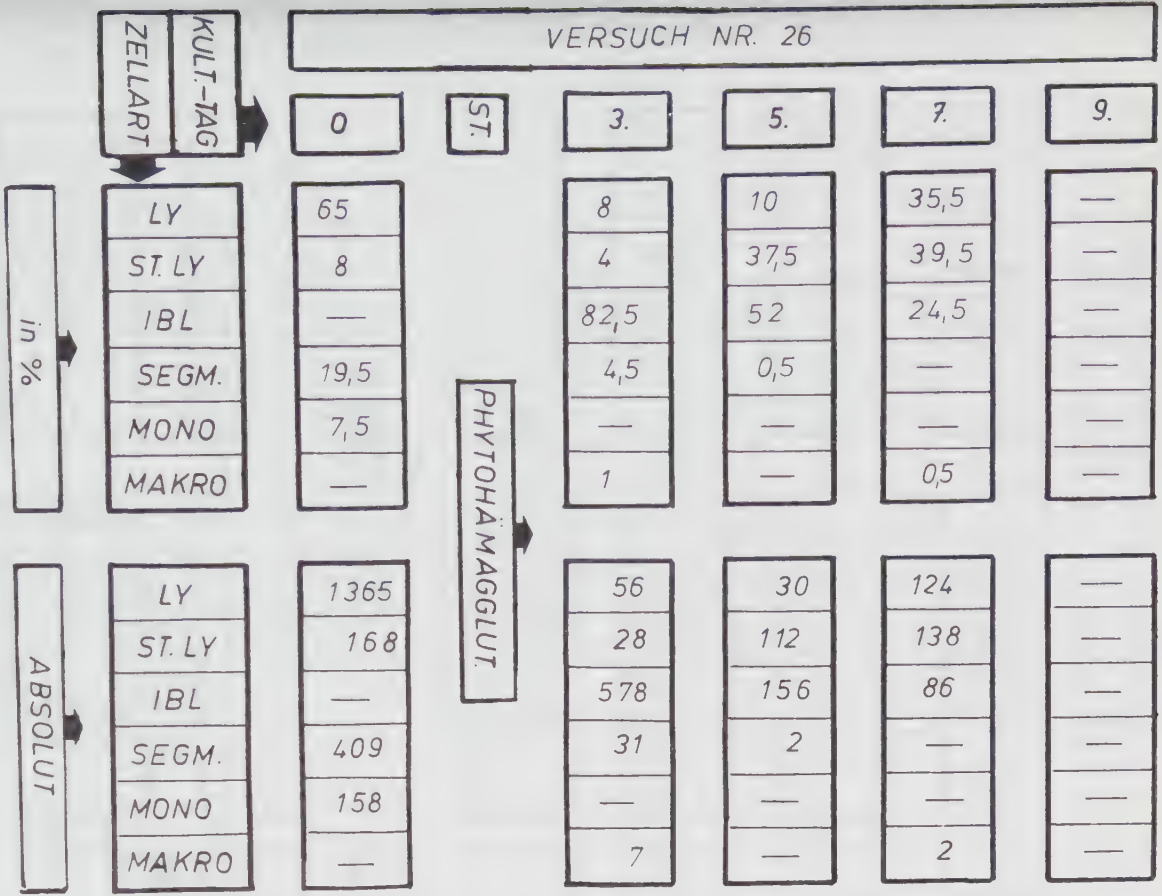


TABELLE NR. 26 Patient: Dr.K.K.–Gesund

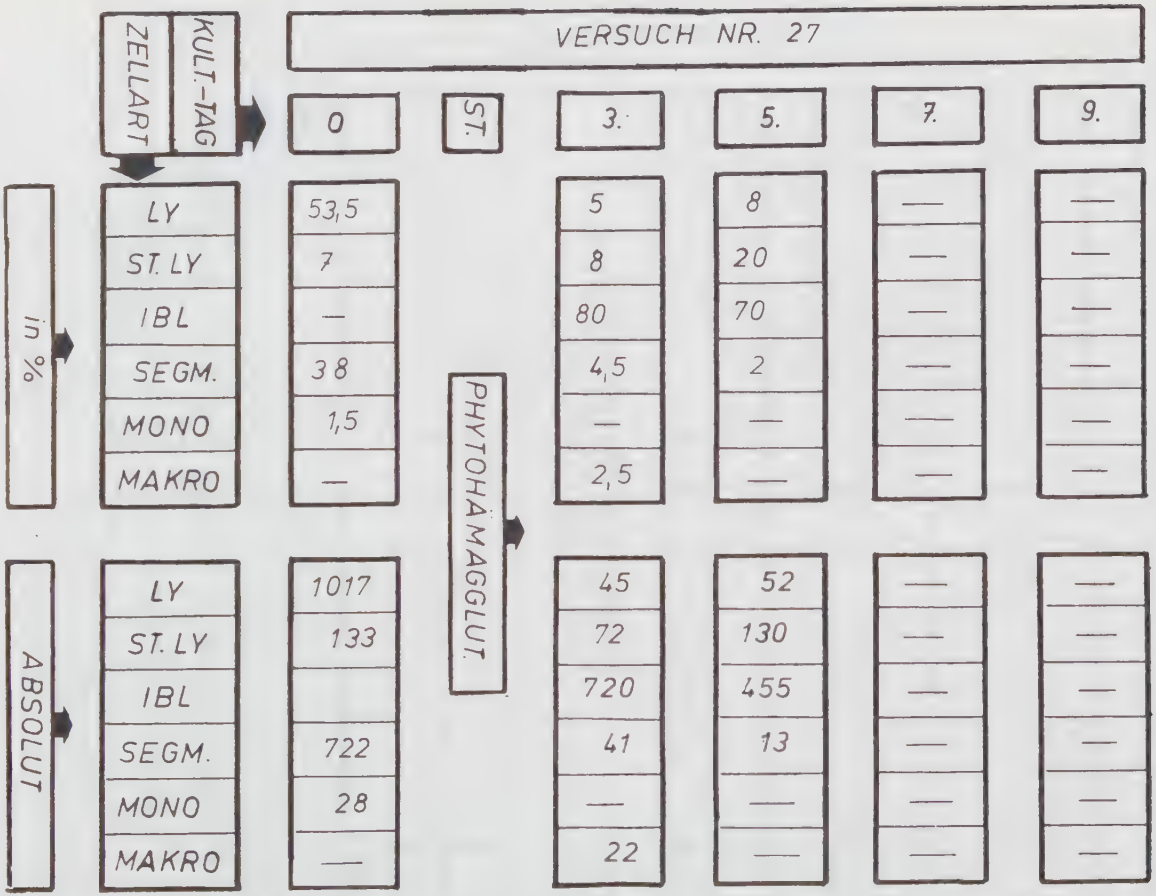


TABELLE NR. 27 Patient: R.U.– Gesund

ZELL-ART	in %			VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen)			VERSUCHE
	$\bar{X}$	σ	V		$\bar{X}$	σ	V (%)	
LY	29,72	30,93	104,07	9	174,83	128,51	73,51	6
ST. LY	4,54	6,52	143,83		61,00	94,92	155,61	
IBL	2,03	3,81	188,18		33,50	68,42	204,24	
SEGM.	58,19	32,37	55,56		1255,50	994,23	79,19	
MONO	4,74	8,17	172,48		79,00	64,34	81,44	
MAKRO	0,72	1,27	176,60		12,83	17,53	136,61	

TABELLE NR. 28 0 d Plasmozytom – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM.	ZELL-ART	in % $\bar{X}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{X}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	27,48	25,21	91,74	8	275,00	323,39	117,60	5
	ST. LY	26,30	15,52	59,01		295,60	298,11	100,85	
	IBL	24,21	19,85	82,01		384,40	364,42	94,80	
	SEGM.	16,13	31,35	194,32		119,20	241,64	202,72	
	MONO	0,14	0,41	282,76		1,40	3,13	223,57	
	MAKRO	5,74	6,49	113,13		104,40	105,96	101,49	
POKEWEED	LY	24,97	28,89	115,67	9	119,83	91,85	76,65	6
	ST. LY	29,60	18,16	61,37		402,00	356,95	88,79	
	IBL	22,97	16,70	72,72		238,66	157,47	65,98	
	SEGM.	18,37	29,73	161,87		249,50	390,57	156,54	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	4,08	7,22	176,87		58,33	81,02	138,89	

TABELLE NR. 29 3.d. Plasmozytom – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM.	ZELL-ART	in % $\bar{X}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{X}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	22,14	30,05	135,70	7	73,25	68,82	93,95	4
	ST. LY	26,88	22,41	83,39		462,50	598,05	129,30	
	IBL	30,60	28,87	94,37		572,50	436,50	76,24	
	SEGM.	1,31	1,08	82,69		20,00	11,10	55,5	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	18,93	32,04	169,25		118,75	130,97	110,29	
POKEWEED	LY	18,38	26,36	143,38	9	68,16	108,80	159,62	6
	ST. LY	24,05	12,95	53,86		222,66	125,71	56,45	
	IBL	43,62	17,25	39,56		480 66	388,39	80,80	
	SEGM.	0,86	1,75	203,32		14,33	23,67	60,54	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	12,69	16,96	133,64		122,33	123,24	100,74	

TABELLE NR. 30 5d. Plasmozytom – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM	ZELL-ART	in % $\bar{X}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{X}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	16,51	15,85	96,00	5	37,0	29,7	80,0	2
	ST. LY	28,81	16,17	56,12		179,5	48,8	27,0	
	IBL	43,48	28,68	65,96		325,0	118,8	36,5	
	SEGM.	—	—	—		—	—	—	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	11,18	13,34	119,39		33,5	20,51	61,2	
POKEWEED	LY	28,98	35,32	121,89	7	72,5	66,0	91,0	4
	ST. LY	17,19	17,98	104,56		239,0	361,71	151,3	
	IBL	35,74	33,59	93,99		514,75	627,45	121,9	
	SEGM.	—	—	—		—	—	—	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	18,11	32,23	177,92		228,75	324,61	141,9	

TABELLE NR. 31 7. d Plasmozytom – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

ZELL-ART	in %			VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen)			VERSUCHE
	$\bar{X}$	σ	V		$\bar{X}$	σ	V (%)	
LY	14,19	8,38	59,10	3	278	164	59,15	3
ST. LY	0,99	1,71	172,73		20	35	173,20	
IBL	0,30	0,52	173,33		6	10	173,21	
SEGM.	69,52	11,37	16,35		1366	220	16,12	
MONO	15,01	5,34	35,59		297	112	37,77	
MAKRO	—	—	—		—	—	—	

TABELLE NR. 32 0.d Nicht-Plasmozytom- mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM	ZELL-ART	in % $\bar{X}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{X}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	21,79	7,50	34,42	3	158	78	49,57	3
	ST. LY	46,16	8,00	17,33		330	113	34,14	
	IBL	24,21	9,89	40,85		161	46	28,23	
	SEGM.	5,71	6,56	114,89		34	35	103,07	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	2,13	1,34	69,91		16	11	65,47	
POKEWEED	LY	18,60	16,47	88,56	2	138	105	76,62	2
	ST. LY	27,12	11,96	44,12		226	134		
	IBL	40,97	12,42	30,33		319	41	12,86	
	SEGM.	11,75	15,36	130,71		105	139	133,30	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	1,57	1,576	99,99		14	15	109,99	

TABELLE NR.33 3.d · Nicht-Plasmozytom – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM.	ZELL-ART	in %			VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen)			VERSUCHE
		$\bar{x}$	σ	V		$\bar{x}$	σ	V (%)	
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	7,47	8,19	109,64	3	52	57	109,86	3
	ST. LY	29,16	6,29	21,57		170	63	37,22	
	IBL	60,12	11,85	19,71		389	111	28,40	
	SEGM.	0,92	1,60	173,22		5	8	173,20	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	2,23	2,24	100,45		17	17	102,06	
POKEWEED	LY	3,36	3,14	93,52	3	25	25	101,38	3
	ST. LY	14,32	5,87	40,96		119	68	56,98	
	IBL	81,87	6,64	8,10		732	291	39,69	
	SEGM.	1,62	1,58	93,53		18	21	113,68	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	0,5	0,53	106,50		6	7	120,19	

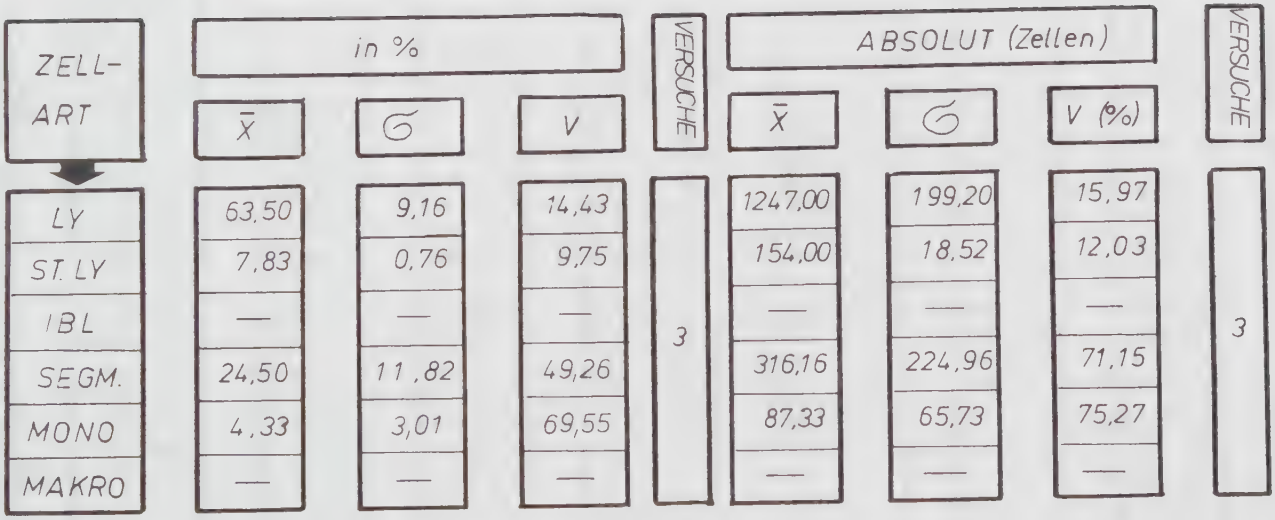
TABELLE NR.34 5d-Nicht-Plasmozytom - mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM	ZELL-ART	in % $\bar{x}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{x}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHÄMAGGLUT.	LY	11,85	5,09	42,95	3	101	21	20,96	3
	ST. LY	21,60	4,74	21,94		221	132	59,69	
	IBL	61,82	3,03	4,90		606	283	46,67	
	SEGM.	2,06	1,96	95,15		80	17	90,01	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	2,67	2,02	75,66		20	10	50,47	
POKEWEED	LY	3,59	3,87	107,89	2	20	18	90,65	2
	ST. LY	10,82	0,33	3,01		73	25	34,14	
	IBL	83,91	1,79	2,13		569	220	38,68	
	SEGM.	1,70	2,40	141,42		15	21	141,42	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	—	—	—		—	—	—	

TABELLE NR. 35 7.d - Nicht-Plasmozytom- mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

STIM.	ZELL-ART	in % $\bar{X}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{X}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
PHYTOHAMAGGLUT.	LY	22,71	9,61	42,32	3	131	151	115,59	3
	ST. LY	34,53	13,26	38,40		141	67	47,36	
	IBL	40,73	11,23	27,57		232	215	92,89	
	SEGM.	0,87	1,51	173,56		9	15	173,20	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	1,16	1,22	105,17		5	5	107,85	
POKEWEED	LY	1,89	—	—	1	25	—	—	1
	ST. LY	15,51	—	—		202	—	—	
	IBL	81,39	—	—		1055	—	—	
	SEGM.	—	—	—		—	—	—	
	MONO	—	—	—		—	—	—	
	MAKRO	1,41	—	—		18	—	—	

TABELLE NR.36 9.d Nicht-Plasmozytom-mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)



ZELL-ART	in % $\bar{x}$	in % σ	in % V	VERSUCHE	ABSOLUT (Zellen) $\bar{x}$	ABSOLUT (Zellen) σ	ABSOLUT (Zellen) V (%)	VERSUCHE
LY	63,50	9,16	14,43	3	1247,00	199,20	15,97	3
ST. LY	7,83	0,76	9,75		154,00	18,52	12,03	
IBL	—	—	—		—	—	—	
SEGM.	24,50	11,82	49,26		316,16	224,96	71,15	
MONO	4,33	3,01	69,55		87,33	65,73	75,27	
MAKRO	—	—	—		—	—	—	

TABELLE NR. 37 0.d GESUND – mittlere Zellzahlen ($\bar{x}$)

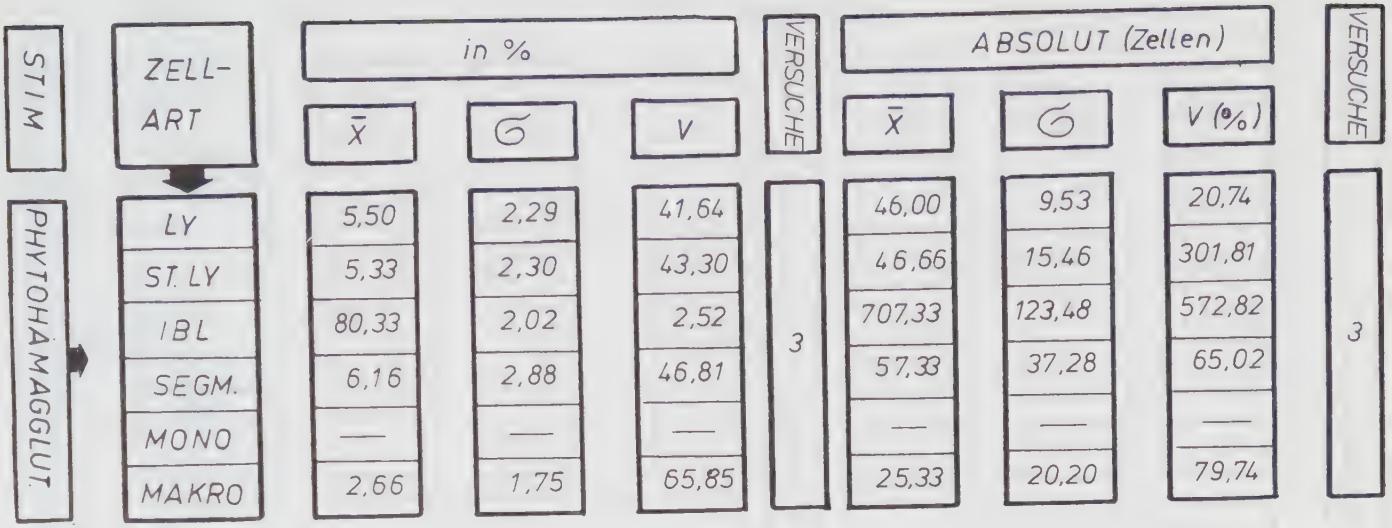


TABELLE NR.38 3.d GESUND – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

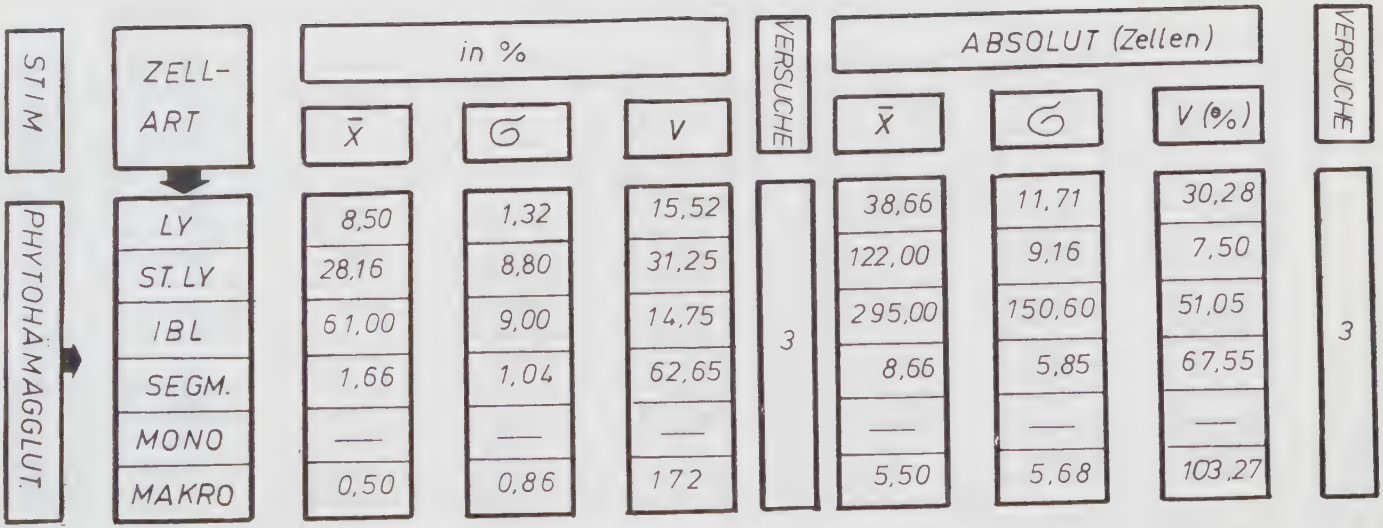


TABELLE NR.39 5.d GESUND – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

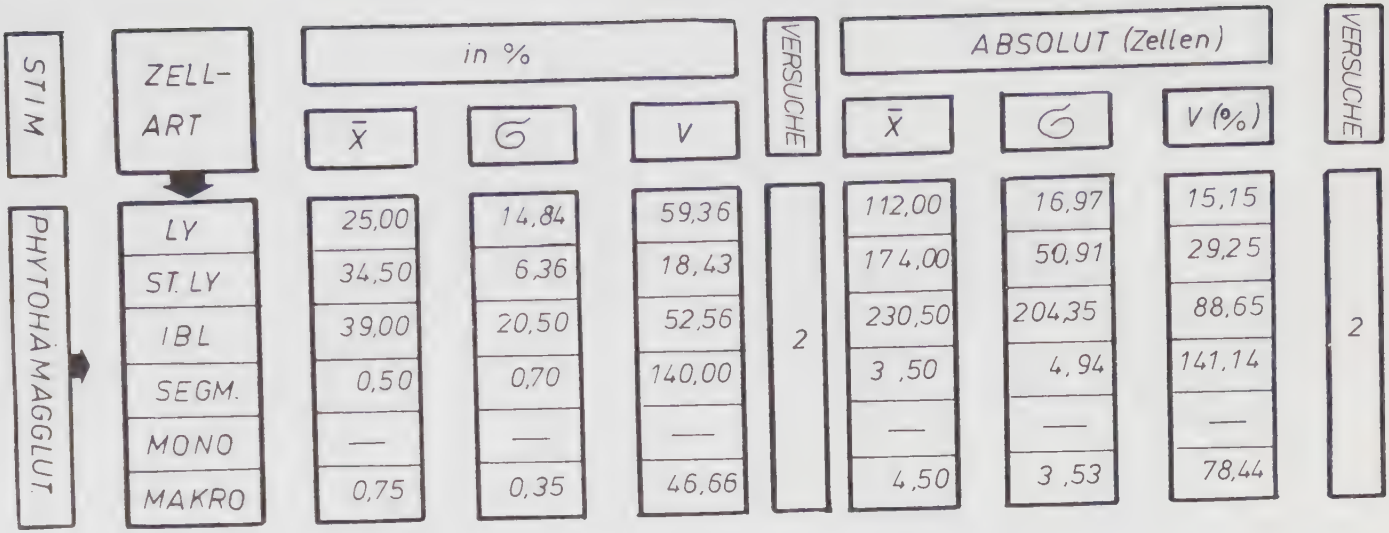


TABELLE NR. 40 7 d GESUND – mittlere Zellzahlen ($\bar{X}$)

R P M I - M e d i u m

1640

(des Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, New York)

	(mg/l)		(mg/l)
$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	100.0	L-Tryptophane	5.0
Glucose	2000.0	L-Tyrosine	20.0
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	100.0	L-Valine	20.0
KCl	400.0	Biotin	0.2
$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$	1512.0	Vitamin B_{12}	0.005
NaCl	6000.0	D-Ca Pantothenat	0.25
L-Arginine	200.0	Choline Cl	3.0
L-Asparagine	50.0	Folic acid	1.0
L-Aspartic acid	20.0	i.-Inositol	35.0
L-Glutamine	300.0	Nicotinamide	1.0
L-Glutamic acid	20.0	Para-Aminobenzoic acid	1.0
L-Cystine	50.0	Pyridoxine HCl	1.0
Gluthation (reduced)	1.0	Riboflavin	0.2
Glycine	10.0	Thiamine HCl	1.0
L-Histidine	15.0	Phenol red.	5.0
L-Hydroxiprolin	20.0	$NaHCO_3$	2000.0
L-Isoleucin	50.0		
L-Leucin	50.0		
L-Lysine HCl	40.0		
L-Methionine	15.0		
L-Phenylalanin	15.0		
L-Proline	20.0		
L-Serine	30.0		
L-Threonine	20.0		

Tab. 41

Leukozytenzahlen (nach Heilmeyer 1966)

	(in %)	(absolut)
Gesamt	100	7000 (4000-11000)
Neutrophile	55 (25-85)	3850 (2000-8000)
Jugendliche	0,1	(0-100)
Stabkernige	2-3	100-200 (100-700)
Segmentkernige	52 (23-82)	3640 (1000-7800)
Eosinophile	2,5 (1-10)	175 (40-600)
Basophile	0, -1	
Lymphozyten	36 (13-65)	2520 (1300-5000)
Monozyten	4 (1-10)	280 (100-800)

Tab. 42

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AMBS, E.:
Die Lymphozytenkultur und ihre Beziehung zu klinischen Problemen
Klin. Wschr. 15, 789 (1969)

2. ANDERSSON, J., SJÖBERG, O., and MÖLLER, G.:
Mitogens as probes for immunocyte activation and cellular cooperation
Transplant. Rev. 11, 131 (1972)

3. APITZ, K.:
Die neuen Anschauungen von Plasmozyten des Knochenmarks, dem sogenannten multiplen Myelom
Klin. Wschr. 2, 1025 (1940)

4. ASTALDI, G:
Das Phytohämagglutinin und das Problem der Lymphozyten
Med. Klin. 59, 368 (1964)

5. ASTALDI, G., LISIEWICZ, J.:
Lymphocytes. Structure, Production, Functions
Naples: Idelson 1971

6. ASTALDI, G., B. YALCIN, A. ASTALDI jr., P. PALEANI VETTORI, P. BOLOGNA:
Spleen irradiation and lymphocyte blastogenesis in chronic lymphatic leukemia
Waldley Medical Bulltin 4, 2 , 23 (1974)

7. BEGEMANN, H., RASTETTER, J., KABOTH, W.:
Klinische Hämatologie
Stuttgart: Thieme 1975

8. BENCE JONES, H.:
On a new substance occruring in the urine of a patient with "mollities ossium"
Phil. Tr. Royal Soc. London 138, 55 (1848)

9. BOLL, I.:
Morphologische Veränderungen einer Plasmozytomzelle während 4 Tagen in vitro
Blut 14, 351 (1967)

10. BOLL, I.:
Morphologische phasenkontrast-kinematographische Studien zum Verhalten von Knochenmark und Blutzellen in vitro. VI I. Das Monozyten-System beim Menschen
Blut 28, 8 (1974)

11. BOLL, I.:
Einfluß von Stilbamidin auf die Proliferation von Plasmozytomzellen in vitro
Blut 15, 62 (196)

12. BOLL, I.:
Pers. Mitteilung I

13. BOLL, I.:
Pers. Mitteilung II

14. BRODER, S., HUMPHREY, R., DURM, M., BLACKMANN, M., MEADE, B., GOLDMANN, C., STROBER, W., WALDMANN, T.:
Impaired synthesis of polyclonal (non-paraprotein) immunoglobulin by circulating lymphocytes from patients with multiple myeloma: role of suppressor cells
New England Journal of Medicine, 293, 887 (1975)

15. CAMPBELL, A.E., DE VINE, J., AZAM, L., HAMID, J., DELAMORE, I.W., McFARLANE, H.:
Lymphocyte Transformation in Patients with Paraproteinaemia
British Journal of Haematology 29, 179 (1975)

16. CHESSIN, L. N., BÜRJESON, J.,WELSH, P. D., DOUGLAS, S. D., COOPER, H. C.:
Studies on human peripheral blood lymphocytes in vitro. Morphological and biochemical studies on the transformation of lymphocytes by pokeweed-mitogen
J. exp. Med. 124, 873 (1966)

17. COOPER, M. D., LAWTON, A. R., KINCADE, P. W.:
A two stage model for development of antibody-producing cells
Clin. exp. Immunol., 11, 143 (1972)

18. COPPÉE, R.:
Über die Beeinflussung der IBL-Kerngrößerung von PHA- und PWM-Kulturen durch Mitosehemmung mit Demecolcin
Med. dent. diss. Berlin 1975

19. COTTIER, H., TURK, J., SOBIN, L.:
A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function
Bull. World Health Org. 47, 375 (1972)

20. COURTET, C. and de MEVEL, B. P.:
Development of a short term assay for Lymphoblastic transformation in Man
Biomedicine 24, 334 (1976)

21. DAMASHEK, W.:
Immunocytes and immunoblasts - an attempt at a functional nomenclature
Blood 21, 243 (1963)

22. DAMASHEK, W.:
Immunocytes and immunoproliferative disorders
In: WOLSTENHOLME, G. E. W., PORTER, R. (Eds.):
The Thymus: Exp. and Clin. Studies, p. 399
London: Churchill (1966)

23. DOUGLAS, S. D., HOFFMANN, P. F., BORJESON, J., and CHESSIN, L. N.:
Studies on Human Peripheral Blood Lymphocytes in Vitro: III. Fine Structural Features of Lymphocyte Transformation by Pokeweed Mitogen
J. Immunol. 98, 17 (1967)

24. DOUGLAS, S. D., KAMIN, R. M., FUDENBERG, H. H.:
Human lymphocyte response to phytomitogens in vitro: normal agammaglobulinemic and paraproteinemic individuals
J. Immunol. 103, 1185 (1969)

25. DOUGLAS, S. D., FUDENBERG, H. H.:
In vitro development of plasma cells from lymphocytes following pokeweed mitogen stimulation: a fine structural study
Exp. Cell. Res. 54, 227 (1969)

26. DOUGLAS, S. D.:
Human lymphocyte growth in vitro: Morphologic, biochemical and immunologic significance
Int. Rev. exp. Path. 10, 41 (1971)

27. EBERT, R. H., SANDERS, A. G., FLOREY, H. W.:
Observations on lymphocytes in chambers in the rabbits ear
Brit. J. exp. Path. 21, 212 (1940)

28. ELSBACH, P.:
Lipid metabolism by phagocytes
Sem. Hemat. 9, 227 (1972)

29. ELVES, M. E.:
The Lymphocytes
London: Lloyd-Luke (1972)

30. ERIDANI, S., VALENTINI, R., GIANGRANDE, A., and PONTI, G.B.:
Cell culture reactivity of human lymphocytes to pokeweed mitogen in comparison to phytohämagglutinin
Int. Arch. Allergy 35, 270 (1969)

31. FARNES, P., BARKER, B. E., BROWNHILL, L. E., and FANGER, H.:
Mitogenic activity in Phytolacca americana (pokeweed)
Lancet II, 1100 (1964)

32. FAGRAEUS, A.:
Antibody production in relation to the development of plasmacells
Acta med. Scand. Suppl. 204, 1 (1948)

33. GOWANS, J. L.:
The effect of the continuons re-infusion of lymph and lpmphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanesthetized rats
Brit. J. Exp. Path. 38, 67 (1957)

34. GRANGER, G. A.:
Lymphokines - the mediators of cellular immunity
Ser. Haematol. 5/4, 8 (1972)

35. GRAEVES, M. F., OWEN, J. J. T., RAFF, M. C.:
T and B Lymphocytes Origins, Properties and Roles in Immune Responses
Amsterdam, New York: Excerpta Medica, American Elsevier 1973, Third printing 1975

36. GRAEVES, M. F., and JANOSSY, G.:
Activation of lymphocytes by phytomitogens and antibodies to cell surface components - A modell for antigen induced differentiation
In: Cell Interaction - North Holland p. 143, London 1972

37. GUDAT, F. G., HARRIS, T. N., HARRIS, S., HUMMELER, K.:
Studies on antibody-producing cells. III. Identification of young plaque-forming cells by thymidine-^{3}-H-labeling
J. exp. Med. 134, 1155 (1971)

38. HARRIS, J., ALEXANIAN, R., HERSH, E. M./MIGLIORE, P.:
Abnormal immune response to keyhole limpet hemocyanin (KLH) in patients with multiple myeloma (Abstract)
Annals of Internal Medicine, 70, 1084 (1969)

39. HEILMAN, D. H.:
Failure of hydrocortisone to inhibit blastogenesis by pokeweed mitogen in human leucocyte cultures
Clin. exp. Immunol. 11, 393 (1972)

40. HEILMEYER, L.:
Praktische Hämatologie, 5. Auf. 1966

41. HEINE, K. M., STOBBE, H.:
Untersuchungen zur Immunkompetenz der Lymphozyten bei lymphoretikulären Erkrankungen
Allergie und Asthma 14, 104 (1967)

42. HEINE, K. M.:
Funktion und Funktionsprüfung des lymphatischen Systems
Berlin: Akademie-Verlag,1973

43. JONASSON, I.:
Kernmessungen an Phytohämagglutinin-Kulturen
Med. dent. diss. Berlin, 1973

44. JONES, S. V. und McFARLANE, H.:
T and B cells in myelomatosis
Brit. J. of Haemat., 31, 545 (1975)

45. JONDAL, M.:
Surface markers on human B and T lymphocytes
V. Characterization of the lymphoproliferative response to three different lectins and allogereic lymphocytes by surface markers
Scand. Immunol. 3/6, 749 (1974)

46. JORKE, D.:
Die Lymphoidzellen des Blutes. Serie: Hämatologie und Bluttransfusionswesen. Bd. 2
Berlin: Akademie-Verlag, 1963

47. KAHLER, O.:

Zur Lymphomatologie des multiplen Myeloms

Prager med. Wschr. 14, 33 (1889)

48. KLIMA, R., RASCH, H. und GÜTT, E.:

Das Leukozytenkonzentrat - eine ergiebige Routinemethode für die klinische Hämatologie und den Nachweis seltener Zellen im Blut

Wien. Ztschr. f. inn. Med. 5, 161 (1964)

49. LESSIN, L. S., BESSIS, M.:

Morphology of monocytes and macrophages

In: Hematology W. J. WILLIAMS (ed.) p. 731

McGRAW-HILL New York-London-Düsseldorf, 1972

50. LINDSTRÖM, F. D., HARDY, W. R., EBERLE, B. J., WILLIAMS, R. C. jr.:

Multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy: differentiation by immunofluorescence of lymphocytes

Annals of Internal Medicine, 78, 837 (1973)

51. LING, N. R., KAY, J. E.:

Lymphocyte Stimulation

North-Holland Amsterdam, 1975

52. LÜDIN, H.: Die Plasmocytome
In: Handbuch der gesamten Hämatologie (Hrsg. Heilmeyer, L. u. Hittmair, A.), Bd. V/1, Spezielle Hämatologie, 3. Teil, 1. Halbband
Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1969

53. MARSCHALKÓ, T. von:

Über die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 30, 3 (1895)

54. MELLSTEDT, H., JONDAL, M.,and HOLM, G.:
In vitro studies of lymphocytes from patients with plasma cell myeloma. II. Characterization by cell surface markers
Clinical and Experimental Immunology, 15, 321 (1973)

55. MELLSTEDT, H., HAMMARSTRÖM, S. and HOLM, G.:
Monoclonal lymphocyte population in human plasma cell myeloma
Clinical and Experimental Immunology, 17, 371 (1974)

56. MEURET, G.:
Monozytopoese beim Menschen
J. F. Lehmanns, München, 1974

57. MENDES, N. F. ZENHA, M. J., MUSATTI, C. S., NASPITZ, C. K.:
Lymphocyte membrane receptors in cultures treated with mitogens
Cell. Immunol. 12, 331 (1974)

58. METCHNIKOFF, E.:
Über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen
Virchows Arch. path. Anat. 113, 63 (1888)

59. MONTAG, H.:
Karyometrischer Vergleich des Wachstums von Lymphozyten nach Stimulation mit Phytohaemagglutinin und Pokeweed-Mitogen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und bei Gesunden
Med. dent. diss. Berlin, 1974

60. NOWELL, P. C.:
Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes
Cancer Res. 20, 462 (1960)

61. OBRECHT, J. P.:
Ergebnisse der Plasmozytomtherapie der ALGB
In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien
LÖFFLER, H. (Hrsg.), J. F. Lehmanns:München 1976,
S. 383

62. PICK, E., TURK, J. L.:
The biological activities of soluble lymphocyte products
Clin. exp. Immunol. 10, 1 (1972)

63. POLGAR, P. R., KIBRICK, S., FOSTER, J. M.:
Reversal of PHA-induced blastogenesis in human lymphocyte cultures.
Nature 218, 596 (1968)

64. POTTER, M.:
The Developmental History of the Neoplastic Plasma Cell in Mice: A Brief Review of Recent Developments
Sem. Hemat., 10, 19 (1973)

65. ROITT, J. M., GREAVES, M. F., TORRIGIANI, G., BROSTOFF, J., PLAYFAIR, J. H. L.:
The cellular basis of immunological responses. A synthesis of some current views
Lancet II, 367 (1969)

66. RONDANELLI, E. G., MAGLIULO, E., FOSSATI, G. C., PETROCINI, S., GORINI, S.:
Chronology of mitotic cycle in human plasmocyte precursors in vitro. Phasecontrast cinemicrographic studies
Haematologia 3, 283 (1969)

67. RÜHL, H., VORGT, W., BORCHERT, Gudrun, SCHMIDT, Susanne, MOELLE, Renate and SCHAOUA, H.:
Mixed lymphocyte culture stimulatry and responding capacity of lymphocytes from patient with lympho-proliferative diseases
Clin. exp. Immunol. 19, 55 (1975)

68. RUSTITZKY, J. von:
Multiples Myelom
Z. f. Chir. 3, 163 (1873)

69. SALMON, S. E., SELIGMAN, M.:
B-cell neoplasia in man
Lancet II, 1230 (1974)

70. SCHOENBERG, M. D., MUMAW, V. R., MOORE, R. D., WEISBERGER, A. S.:
Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphocytic cells in antibody synthesis
Science 143, 964 (1964)

71. SCHMIDTKE, J. R.:
Potentiation of mitogen induced human T lymphocyte activation by monocytes
FED. PROC. 34/3, 4151 (1975)

72. SCHMIDTKE, J. R., HATFIELD, S.:
Activation of purified human thymes derived (T) cells by mitogens
II. Monocyte macrophage potentiation of mitogen induced DNA-synthesis
J. Immunol. 116/2, 357 (1976)

73. SCHULZE-BUSCHOFF, J. U.:
Die verminderte Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch Phytohämagglutinin (PHA) bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie aus klinischer Sicht
Med. diss. Berlin (1974)

74. SELIGMAN, M., BROUET, J. C.:
Antibody activity of human myeloma globulins.
Sem. Hemat. 10, 163 (1973)

75. SMITH, J. L., COWLING, D. C. and BARKER, C. R.:
Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukaemia to plant mitogens
LANCET I, 229 (1972)

76. SNAPPER, I., KAHN, A.:
Myelomatosis
S. Karger:Basel-London-New York (1971)

77. SPECTOR, W. G., RYAN, G. B.:
New evidence for the existence of long-lived macrophages. Nature (Lond.) 221, 51, 83, 860 (1969)

78. TREPEL, F.:
Das lymphatische Zellsystem: Struktur, allgemeine Physoiologie und allgemeine Pathophysiologie
In: Handbuch Der Inneren Medizin (Hrsg. Begemann, H.) Springer:Berlin-Heidelberg-New York 1976

79. VAN FURTH, R.:
Origin and Kinetics of monocytes and macrophages
Sem. Hemat. 7, 125 (1970)

80. VOLKMAN, A.:
The origin and fate of the monocyte
Sem. Hemat. 3, 62 (1970)

81. WINKELSTEIN, A., NIKULLA, J. M., NANKIN, H. R., POLLOCK, B. H., STOLZER, B. L.:
Mechanisms of immunosuppression: Effects of cyclophosphamide on lymphocytes
J. Lab. clin. Med. 80, 506 (1972)

82. YOFFEY, J. M., WINTER, C. B., OSMOND, D. G., MELK, E. S.:
Morphological studies in the culture of human leukocytes with phytohaemagglutinin
Brit. J. Haemat. 11, 488 (1965)

83. ZACHARSKI, L. R. ELVEBACK, L. R., LINMAN, J. W.:
Leukocyte counts in healthy adults
Amer. J. Clin. Path. 56, 148 (1971)

84. ZLOTNICK, A.:
The plasma cell production pathway of small lymphocytes transferred to a heterologous host.
In: YOFFEY, J. M.: The Lymphocyte in Immunology and Haemopoiesis, p. 317
London: Arnold (1967)

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. I. Boll für die freundliche Überlassung des Themas und die großzüge Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Dr. G. Fuchs.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

L e b e n s l a u f

Ich, Hans-Thomas Luyken, bin am 19.2.1949 als Sohn des Exportkaufmanns Johann Wilhelm Luyken und seiner Ehefrau Alexandra, geb. v. Pirscher, in Reinbek bei Hamburg geboren.

Dort besuchte ich die Volksschule und das Sachsenwaldgymnasium, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung bestand. Für das Wintersemester 1970 wurde ich zum Studium der Zahnheilkunde an der Freien Universität Berlin zugelassen. Hier bestand ich im Februar 1976 das zahnärztliche Staatsexamen.
Seitdem bin ich wissenschaftlicher Assistent an der Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin.

Hans-Thomas Luyken

T.O.M. - Dissertationsdruck · Lützowstraße 102-104 · 1000 Berlin 30 · Tel. 030 / 2 62 40 77*